Tierexperimentelle Untersuchungen zur Prophylaxe des Streßulkus mit Vitamin A

Gertrud Bauer

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535726_0062

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

(Direktor: Professor Dr. G. Heberer)

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Prophylaxe des Streßulkus mit Vitamin A

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gertrud Bauer
aus
München

1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. V. Zumtobel
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. G. Heberer
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3. 12. 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A	Einleitung	1
	1. Morphologie und Funktion der Magenschleimhaut	2
	1.1. Makroskopisch	2
	1.2. Mikroskopisch	2
	1.3. Funktion	3
	2. Streßulkus	4
	2.1. Historisches	4
	2.2. Definition des Streßulkus	4
	2.3. Pathogenese des Streßulkus	6
	2.4. Morphologie und Lokalisation des Streßulkus	14
	2.5. Komplikationen des Streßulkus	14
	3. Vitamin A	15
	3.1. Formeln	15
	3.2. Physiologische Funktionen	16
	3.2.1. Einfluß auf den Sehvorgang	16
	3.2.2. Wirkung bei Aufbau und Funktionserhaltung von Epithelzellen	16
	3.2.3. Faktor bei der Mukopolysaccharidbiosynthese	17
	3.3. Die Leber als Vitamin-A-Depot	18
B	Methode und Durchführung	19
	1. Streßmodell ist der Hypoxie-Streß	19
	1.1. Versuchstiere	19
	1.2. Geräte und Lösungen	19
	2. Tiergruppen zur Bestimmung des Vitamin-A-Serumspiegels	20
	2.1. Kontrollgruppe ohne Hypoxie-Streß	20
	2.2. Hypoxie-Streß	20
	2.2.1 Zwei Stunden Streßdauer	20
	2.2.2 Vier Stunden Streßdauer	20
	2.2.3 Sechs Stunden Streßdauer	20
	2.2.4 Acht Stunden Streßdauer	20
	2.2.5 Zwölf Stunden Streßdauer	20
	3. Tiergruppen zur Bestimmung der Erosionen im Drüsenmagen nach achtstündigem Hypoxiestreß	20
	3.1. Kontrollgruppe ohne Vitamin-A-Behandlung	20
	3.2. Gruppen mit Vitamin-A-Verabreichung zwei Tage vor Streßbeginn	20

3.2.1. Vitamin-A-Dosierung
62 500 I.E./kg 20
3.2.2. Vitamin-A-Dosierung
125 000 I.E./kg 20
3.2.3. Vitamin-A-Dosierung
500 000 I.E./kg 20
3.3. Gruppen mit Vitamin-A-Gabe zu Streßbeginn 20
3.3.1. Vitamin-A-Dosierung
62 500 I.E./kg 20
3.3.2. Vitamin-A-Dosierung
125 000 I.E./kg 20
3.3.3. Vitamin-A-Dosierung
500 000 I.E./kg 20
3.4. Gruppe mit Vitamin-A-Gabe zwei Stunden n a c h Streßbeginn 20

4. Verhalten des Vitamin-A-Serumspiegels im Hypoxie-Streß 21
4.1. Vorbereitung der Tiere 21
4.2. Blutentnahme und Vorbereiten des Blutes zur Vitamin-A-Bestimmung 21
4.3. Mikrobestimmung von Vitamin A im Blutserum 21
4.3.1. Prinzip 22
4.3.2. Optisches Gerät 22
4.3.3. Reagentien 22
4.3.4. Durchführung 22
4.3.5. Eichkurve 23

5. Vitamin A im Lebergewebe unter Hypoxie-Streß-Bedingungen 25
5.1. Lebergewebsanalyse auf Vitamin-A-Konzentration 25
5.2. Berechnung 26

6. Bestimmung der Erosionen im Drüsenmagen 26

C Ergebnisse 27

1. Vitamin-A-Serumspiegel 28
1.1. Kontrollgruppe ohne Hypoxiestreß 28
1.2. Zwei Stunden Hypoxie-Streß 29
1.3. Vier Stunden Hypoxie-Streß 30
1.4. Sechs Stunden Hypoxie-Streß 31
1.5. Acht Stunden Hypoxie-Streß 32
1.6. Zwölf Stunden Hypoxie-Streß 33

2. Vitamin-A-Gehalt in der Leber 37
2.1. Kontrollgruppe ohne Streß 37
2.2. Nach zwölf Stunden Hypoxie-Streß 38

3. Magenschleimhautreaktion nach Streßexposition mit und ohne Vitamin-A-Gabe 40
3.1. Kontrollgruppe ohne Vitamin-A-G. 40
3.2. Vitamin-A-Vorbehandlung mit 62 500 I.E./kg Körpergewicht über 48 Stunden 41
3.3. Vitamin-A-Vorbehandlung mit 125 000 I.E./kg Körpergewicht über 48 Stunden 42
3.4. Vitamin-A-Vorbehandlung mit 500 000 I.E./kg Körpergewicht über 48 Stunden 43
3.5. Vitamin-A-Gabe von 62 500 I.E./kg Körpergewicht zu Streßbeginn 43
3.6. Vitamin-A-Gabe von 125 000 I.E./kg Körpergewicht zu Streßbeginn 44
3.7. Vitamin-A-Gabe von 500 000 I.E./kg Körpergewicht zu Streßbeginn 44
3.8. 125 000 I.E. Vitamin A/kg Körpergewicht zwei Stunden n a c h Streßbeginn 45

D Zusammenfassung 48

E Diskussion 49

F Literaturverzeichnis 61

G Lebenslauf 80

A EINLEITUNG

Die in vieler Hinsicht notwendige Weiterentwicklung technischer Methoden zur Diagnostik und Therapie in der Medizin der letzten zwanzig Jahre brachte nicht nur positive Folgen mit sich.

Auf dem Gebiet der chirurgischen Eingriffe und der Intensivbehandlung führten die erweiterten Möglichkeiten dazu, daß viele Patienten, die früher ihren primären Verletzungen oder Leiden erlegen wären, jetzt überleben.

So ist es heute zum Beispiel möglich, Indikation und zeitliche Dauer einer Operation auszudehnen, nicht zuletzt durch den Einsatz moderner Geräte zur Aufrechterhaltung der vitalen Körperfunktionen (Beatmungs- und Defibrillationsapparate etc.).

Der Gewinn, den uns verlängerte und verfeinerte Operations- und Behandlungsmethoden brachten, wird aber durch eben diese Errungenschaften auf ganz anderer Ebene eingeschränkt:

Für den schwerkranken Patienten bedeutet die Lebensverlängerung eine Verlängerung der Streßsituation, deren Folge in vielen Fällen die Entwicklung eines akuten Ulkus ist. Die Blutung aus einem Streßulkus aber ist eine lebensbedrohliche Komplikation, der man auf der Intensivstation und im Operationssaal oft machtlos gegenübersteht.

Deshalb gewann die Forschung nach Ursachen und Prophylaxemöglichkeiten des Streßulkus in den letzten Jahren an Bedeutung.

Ziel dieser Arbeit ist es, Zusammenhänge zwischen Vitamin-A-Spiegel im Serum und Entstehung von Streßulzera darzulegen, sowie im Tierexperiment den protektiven Effekt von Vitamin A auf die Magenschleimhaut unter Streßbedingungen zu prüfen.

1. Morphologie und Funktion der Magenschleimhaut

1.1. Makroskopisch:

Im Magen verlaufen die Magenfalten der Schleimhaut längs der kleinen Kurvatur und bilden die sogenannte Magenstraße; im übrigen Teil sind sie mehr unregelmäßig netzartig angeordnet. Makroskopisch gerade noch sichtbar sind die Areae gastricae, beetartige Felderungen mit je nach Tonus der darunterliegenden Lamina muscularis mucosae unterschiedlichem Tiefenrelief. Die Oberfläche der Schleimhaut stellt sich zart rosa, glatt und glänzend dar.

1.2. Mikroskopisch:

Die Areae sind in Plicae villosae unterteilt, in deren Furchen die Magengrübchen einmünden. In das Stroma der Schleimhaut, bestehend aus einer oberflächlichen retikulären und einer tieferen, lockerfaserigen Bindegewebsschicht, sind die Magendrüsen eingelagert. Die Lamina muscularis mucosae bildet den Abschluß gegen die nerven- und gefäßeführende Submucosa.

In den einzelnen Magenabschnitten findet man unterschiedliche Schleimhautdrüsen-Strukturen:
Kardia-, Fundus-oder Korpus-, Antrum- und Pylorusdrüsen. Die Kardia- und Pylorusdrüsen produzieren ausschließlich Schleim. Die basophilen Hauptzellen der Fundus-Korpusdrüsen sezernieren Pepsin und Schleim, die eosinophilen Belegzellen Salzsäure und den Intrinsic-Factor.

Zur vaskulären Architektur im Fundus/Korpusbereich:
Durch die Serosa und Lamina muscularis hindurch gelangen Arterien in die Submucosa und bilden dort einen Plexus aus stark geschlängelten Gefäßen.

Parallel zur Lamina muscularis verlaufende Arterien geben Verbindungsarteriolen ab, die die Muscularis mucosae penetrieren und sich an der Basis der Magendrüsen in Kapillaren verzweigen. Die Mukosakapillaren umgeben netzartig die einzelnen Drüsenschläuche, laufen bis nahe zur Mukosaoberfläche und stehen dort in Verbindung mit Venolen. Diese führen gerade in die Tiefe, durch die Muscularis mucosae hindurch, in Sammelvenen in der Submukosa.

Fundus/Korpus- und Antrumbereich unterscheiden sich in ihrer vaskulären Struktur nur geringfügig voneinander (4, 5, 6, 93).

1.3. Funktion

Die Magenschleimhaut hat im wesentlichen zwei Hauptfunktionen: erstens die Produktion und Sekretion des proteolytisch aktiven Magensaftes, zweitens die Absonderung der neutralen Schleimsubstanz, die wie ein Schutzfilm die innere Magenwand überzieht.

Der Magensaft enthält freie Salzsäure in hoher Konzentration (150 - 160 mval/l). Die Menge der abgesonderten Salzsäure hängt ab von der Zahl der insgesamt vorhandenen säurebildenden Belegzellen und den endogen (Vagus, Gastrin) und exogen (Nikotin, Alkohol) einwirkenden Stimuli.

Durch die gleichen Stimuli wird in den Hauptzellen der Schleimhaut die Sekretion der proteolytischen Fermente, der Pepsine, angeregt.

Salzsäure und Pepsine zählen hinsichtlich der Ulkusgenese zu den aggressiven Faktoren der Magenschleimhaut. Als defensive Faktoren gelten der Schleim (gebildet in den Epithelzellen der Magenwand, den Nebenzellen im Halsteil der Hauptdrüsen und den Kardia- und Pylorusdrüsen; primärer pH 7,4) und die hohe Zellregenerationsrate der Epithelzellen.

Als weitere Bestandteile des Magensekretes fand man neben dem Intrinsic-factor, der für die Vitamin B_{12}-Absorption von Bedeutung ist, einige hochmolekulare Proteine, deren Aufgaben noch nicht bekannt sind.

2. Streßulkus

2.1. Historisches

Die literarisch erfaßte Geschichte des Streßulkus beginnt mit seiner erstmaligen Beschreibung im Jahr 1823 durch J. SWAN, der sich mit dem Auftreten von Mukosaschädigungen im Gastrointestinaltrakt nach schweren Verbrennungen befaßte (115). Es folgte 1842 T. B. CURLING's Veröffentlichung über akute Ulzeration des Duodenum bei Verbrennungsfällen (24). C. ROKITANSKY (1855) fand einen Zusammenhang zwischen intracraniellen Tumoren und Gastromalazie, Ulzeration oder Perforation, und 1867 beschrieb der Chirurg J. BILLROTH seine Beobachtungen über postoperativ auftretende Ulzera im Gastrointestinaltrakt (103, 10).

H. CUSHING veröffentlichte 1932 eine Arbeit, in der ZNS-Schädigungen und gastrointestinale Läsionen in kausalen Zusammenhang gebracht werden (25).

Diese Berichte blieben vereinzelt und ohne erkennbare Beziehung zueinander, bis 1948 SELYE mit der Bezeichnung Streß einen übergeordneten Begriff einführte (110). Mit zunehmenden Erkenntnissen durch die medizinische Forschung wurde dieser Begriff immer mehr erweitert, ohne daß eine genaue Definition seinen Anwendungsbereich limitiert hätte.

2.2. Definition des Streßulkus

Die ersten Versuche einer Klassifikation sind neueren Datums: 1971 erschien eine Arbeit von C. FITTS et al., in der er Ulzerationen des Magen-Darm-Traktes nach ihrer unterschiedlichen Ätiologie in Cushing-Ulkus (nach intracraniellem Trauma oder Tumor), Steroid-Ulkus (medikamentös bedingt), Curling-Ulkus (nach Verbrennungen) und Streß-Ulkus einteilt. Unter letzteres werden alle akuten Ulzerationen des Gastrointestinaltraktes gerechnet, die nach Trauma, selektiven Operationen, Sepsis, Myokardinfarkt und hämorrhagischem Schock auftreten (40).

Andere Autoren verstehen das Streßulkus als Oberbegriff und reihen darunter die verschiedenen pathogenetischen Aspekte gleichwertig nebeneinander ein.

F. CRAWFORD und Mitarbeiter zum Beispiel definieren in ihrer Studie "The Stress Ulcer Syndrome" (23) das Streßulkus folgendermaßen: "... akute Ulzeration, die sich

entwickelt, während der Patient wegen einer anderen Krankheit oder eines chirurgischen Eingriffs im Krankenhaus liegt." Dazu gehören alle Mukosaläsionen, die nach

a) schwerer Krankheit
b) operativen Eingriffen
c) Trauma
d) ZNS-Störungen

auftreten. Auch A. GOODMAN und M. OSBORNE (48) geben dieser Einteilung den Vorzug, die das Streßulkus nach seiner Pathogenese differenziert.

Unter der Bezeichnung "Streßulkus-Syndrom" versteht man demnach alle akuten Schleimhautläsionen des oberen Gastrointestinaltraktes bei Kindern wie bei Erwachsenen, die klinisch assoziiert sind mit Verbrennungen, Operationen, Traumata des ZNS und anderer Organsysteme, ZNS-Erkrankungen, Frakturen, Infektionen, Schock und respiratorischer oder renaler Insuffizienz. Manche Autoren rechnen dazu auch Ulzera, die nach Trauma oder Operation bei Patienten mit bereits vorher bekannten chronisch bestehenden Geschwüren zu bluten beginnen, zu verstehen als streßbedingte Exazerbation eines chronischen Ulkus (17, 34).

Diese Arbeit schließt sich der engeren Definition des Streßulkus an, wonach nur die akute Schädigung der vorher intakten Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes durch Streßfaktoren wie die oben genannten zum sogenannten Streßulkus-Syndrom zu zählen ist.

Übereinstimmung besteht bei allen Autoren hinsichtlich der Tatsache, daß das Streßulkus nicht als Grundkrankheit zu verstehen ist. Voraus gehen Operation, Trauma oder eine schwere Erkrankung - oft treffen mehrere Streßfaktoren gleichzeitig zusammen - und erfordern eine Behandlung auf der Intensivstation (111).

Risikopatienten:
1) Polytraumatisierte Patienten
2) Postoperativ nach abdominellen oder urologischen Zweit- oder Mehrfacheingriffen
3) Tetanuspatienten
4) Patienten mit schweren Verbrennungen

Allgemeine Risikofaktoren:
1) Ateminsuffizienz
2) Schock
3) Nierenversagen
4) Massive Transfusionen
5) Verbrauchskoagulopathie

Mögliche Folgen:
1) Hypoxie der Mukosa
2) Hypersekretion von Magensaft
3) Schwächung der Schleimbarriere
4) Blutgerinnungsstörung

(Aus dem Vortrag von V. RÜPPELL: "Prophylaxe des Streßulkus mit hohen Dosen von Vitamin A." Gehalten auf der 50. Jahrestagung der Bayerischen Chirurgenvereinigung in München 1973.)

2.3. Pathogenese des Streßulkus

Die Faktoren, die zum Zustandekommen einer Streßsituation beitragen können, sind weitgehend bekannt. Bezüglich der eigentlichen Ursache aber für das Auftreten einer Schleimhautläsion unter diesen Bedingungen existieren viele verschiedene Theorien über mögliche pathophysiologische Mechanismen. Die gemeinsame Grundlage ist der Streß, jedoch der pathologische Ablauf, der zum Ulkus führt, ist nicht eindeutig geklärt. Aufgrund der bisherigen Forschungsergebnisse muß man sogar annehmen, daß zum Teil ganz unterschiedliche und voneinander unabhängige Mechanismen zu einer Schleimhautläsion führen.

Zur Frage der gastrischen Hyperazidität als mögliche Ursache einer Ulkusentstehung ist zu bemerken, daß hier klar unterschieden werden muß zwischen dem chronisch peptischen Ulkus, das durch permanent erhöhten Vagustonus oder durch eine genetisch vermehrte Anzahl der Parietalzellen verursacht wurde und der akut entstehenden Läsion im Streß. Nur letztere ist Gegenstand dieser Arbeit.

Im Gegensatz zum hyperaziden Milieu beim peptischen Ulkus wurden im Magen von Streßpatienten zu Beginn der Streßeinwirkung subnormale Säurewerte gemessen (14,15,75,102,114).

O'NEILL (90,91) kam in seiner Studie an 34 Verbrennungspatienten, von denen 20 ein akutes gastrointestinales Ulkus entwickelten, zu folgendem Ergebnis: In den ersten beiden Tagen nach dem Trauma war die Säuresekretion erniedrigt und stieg dann bei den Patienten, die später ein Ulkus aufwiesen, zur Norm oder zu einer relativen Hyperazidität an. Auch C. LUCAS et al. (67,69) gelangten zu ähnlichen Ergebnissen bei Untersuchungen an Patienten mit intracra-

niellen, thorakalen und/oder intraabdominellen Verletzungen. Sie bestätigten eine anfängliche, zwei Tage anhaltende Erniedrigung der Säuresekretion nach dem Trauma, verbunden mit einer allgemein verminderten Sekretionsmenge von Magensaft. Vegetative, das heißt sympathico-adrenerge Stimulation durch akute Streßeinwirkung führt zum Anstieg der Katecholamine, die im Splanchnikusgebiet mit seiner besonders hohen Alpha-Aktivität (81) über Vasokonstriktion zu einer Verminderung der Mukosadurchblutung führen. Die Widerstandserhöhung in der Peripherie bewirkt ein Abfließen des Blutes über die submukösen A-V-Shunts (93). Mit dem Absinken der Durchblutung geht auch die Sekretionsleistung der Fundus/Korpusdrüsen zurück.

Die Ergebnisse der oben genannten Autoren decken sich mit denen von J. STREMPLE und seinen Mitarbeitern (114), deren Messungen an verwundeten Vietnam-Soldaten eindeutig subnormale HCl-Mengen wie auch niedrige Magensaftmengen zu Beginn der Streßsituation (= Verletzung) erbrachten. Die durchschnittliche Säuremenge, die innerhalb von 24 Stunden in das Magenlumen abgegeben wird, beträgt normalerweise 84 $\pm$ 36 mÄq. Die Werte bei den Verletzten, die nach wenigen Tagen ein stark blutendes Ulkus mit mehr als 0,5 ml Blut/100 ml Magensaft aufwiesen, lagen bei 45 mÄq HCl am ersten posttraumatischen Tag. Noch niedriger waren die Werte bei den späteren Ulkuspatienten mit geringerer Blutung. In beiden Fällen stiegen sie steil an bis zu einem Maximum am Tage vor der Blutung, um dann wieder abzusinken (s. Abb. 1 u. 2).

A. LEONARD et al. (65) unterstützen mit ihrer Studie die These von der Ulkusentstehung auf der Basis der vegetativen Stimulation. In der akuten Streßphase beobachteten sie einen Anstieg der sympathischen Aktivität mit erhöhter Katecholaminausschüttung. Die Magenschleimhaut wird ischämisch und anfälliger für eine Beschädigung durch den sauren Magensaft. Nach dem Streß folgt eine Phase erhöhter parasympathischer Aktivität mit vermehrter Acethylcholinsekretion. Der vagale Reiz ruft eine gesteigerte Säuresekretion im Magen hervor und läßt den Blutfluß ansteigen, der auf dem Boden der durch die vorausgegangene Ischämie vorgeschädigten Mukosa eine Blutung auslösen kann.

Abb.1. Änderung des Magensaft (Ms) - Volumens nach Trauma *

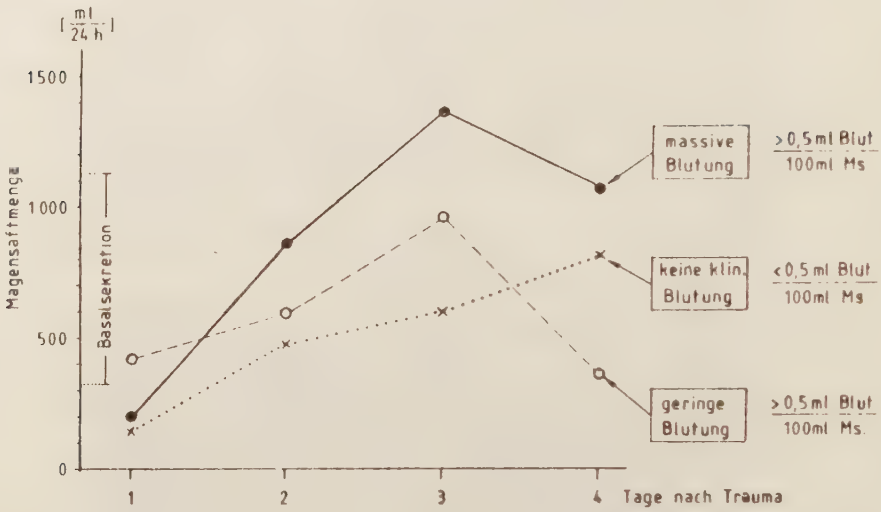
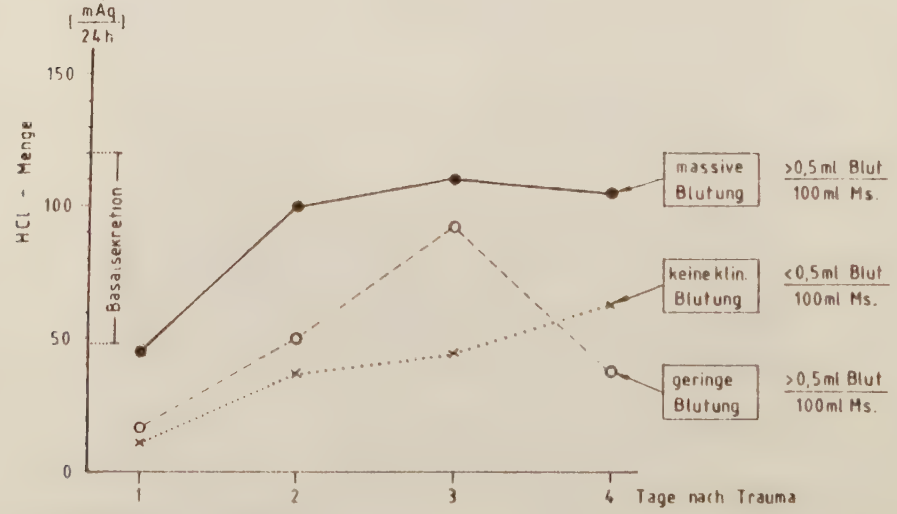


Abb.2: Änderung der HCl-Menge im Magen nach Trauma *



* aus J.STREMPLE (110), modifiziert

Ausgehend von einer Mukosazellschädigung durch lokale Ischämie läßt sich ein anderer Mechanismus weiterverfolgen:

Der Zellhypoxie folgt eine Zelldegranulierung. Die Magenschleimhaut ist besonders reich an Mastzellen und damit an dem in ihnen gespeicherten biogenen Amin Histamin, bzw. dessen Vorstufe Histidin. Durch die Histidindecarboxylase wird Histidin zu Histamin decarboxyliert. Bei Degranulation der Mastzellen wird aktives Histamin vermehrt freigesetzt und stimuliert die Parietalzellen zu verstärkter HCl-Sekretion. Die Säure greift die vorgeschädigten Schleimhautepithelzellen an, ein Circulus vitiosus setzt ein. Normalerweise fungiert die intakte Mukosamembran als Schutzbarriere gegen eine nach rückwärts gerichtete Diffusion der sezernierten Wasserstoffionen aus dem Magenlumen in das Gewebe zurück (28).

Nach M. ALTAMIRANO et al. ist die H^+-Rückdiffusion ein physiologischer Vorgang in jeder Magenschleimhaut; man rechnet mit einer durchschnittlichen Menge von:

2,3 $\pm$ 0,4 mÄq H /15 Min. (SKILLMAN 111)
2,2 $\pm$ 0,2 mÄq H /15 Min. (CHAPMAN 20)
1,4 $\pm$ 0,2 mÄq H /15 Min. (OVERHOLT 92)

Bricht die natürliche Barriere durch Untergang von Epithelzellen zusammen, so entsteht an der betroffenen Stelle ein freier Austausch von H^+-Ionen in beiden Richtungen durch die Mukosa hindurch (1).

Die Rückdiffusion bewirkt eine weitere Schleimhautschädigung und führt zu einer Ansäuerung des Gewebes. Die Kapillarwände reagieren mit erhöhter Permeabilität, Plasmaeiweiß gelangt aus den Gefäßen in das Gewebe, ein Vorgang, der im englischen Sprachgebrauch "Serum-Protein-Leakage" genannt wird (= Leaked Serum Protein: LSP).

Intravasal kommt es zu einem Sludge-Phänomen, das den Sauerstofftransport ins Endstromgebiet der oberflächlichen Mukosaschicht unterbricht. Folge davon sind lokale Schleimhautnekrosen.

Außer der Hypoxie kommen noch andere Mediatoren als Histaminliberatoren im Streß in Frage.

Von ACTH und den Glukokortikoiden ist bekannt, daß sie eine Degranulation der Mastzellen bewirken (99, 100). Die NNR-Steroide können außerdem die Aktivität der Histidin-Decarboxylase des Magens auf das drei-

bis sechsfache der Norm steigern (107,118,106).

Das Hypophysenhormon und die NNR-Steroide beeinflussen die Pathogenese eines Streßulkus noch auf dem Wege über eine Minderung der defensiven Mechanismen des Magens. Im Streß sezerniert die Hypophyse vermehrt ACTH, das zu einem Anstieg des Cortisonblutspiegels führt. Unter diesen Bedingungen vermag die Nebennierenrinde bis zum Zehnfachen ihrer normalen Tagesleistung auszuschütten.

Dem NNR-Hormon wird außerdem eine stimulierende Wirkung auf die Sekretionsleistung der Magendrüsen zugeschrieben (22). In Tierexperimenten konnte in allen Fällen ein Pepsinanstieg, jedoch nicht immer ein HCl-Anstieg nach Cortisongaben nachgewiesen werden. Beim Menschen sind die Ergebnisse widersprüchlich (18, 96, 50, 8, 19, 42, 74, 121, 6, 16, 35, 122).

Gegen die Theorie, dem Steroid-induzierten Ulkus liege eine erhöhte HCl-Konzentration zugrunde, spricht der Nachweis von Steroid-induzierten Ulzera bei bestehender Achlorhydrie (120). Die ulzerogene Wirkung von Glukokortikoiden beruht nach MENGUY und MASTERS vielmehr auf ihrem Einfluß auf die Schleimproduktion im Magen. Einerseits bewirkt Cortison eine verminderte Bildung, zum anderen eine veränderte Zusammensetzung des Schleims (61, 44, 70, 79). Hinsichtlich der Qualität und der Quantität der Steroid- bzw. ACTH-induzierten Veränderungen werden unterschiedliche Auffassungen vertreten:

a) Nur die Gesamtproduktionsmenge wird geringer (90)

b) Zusätzlich zur Verminderung der Menge ändern sich die physikalischen Eigenschaften des Schleims durch Relationsverschiebungen der einzelnen Anteile (68, 76, 79, 102).

Schleimzusammensetzung:

Proteinanteil:	Fast alle Serumproteine
Mukosasubstanzen:	Polymere von Glykoproteinmolekülen mit hohem Molekulargewicht, mit Oligosacchariden als Seitenketten; diese Seitenketten bestehen aus Hexosen, Hexosaminen, L-Fucose und Sialinsäure.
	Mukopolysaccharide (bes. Chondroitinschwefelsäure).

Die (artspezifischen) Kohlenhydratkomponenten verleihen der Substanz die physikalischen Eigenschaften: Viskosität, Adhäsivität und Kohäsivität, die verantwortlich sind für die Funktion des Schleims, die darunterliegende Schleimhaut vor Säurediffusion und Proteolyse zu schützen (45, 46, 54). Gegenüber diesen protektiven Fähigkeiten verliert die Pufferkapazität (durchschnittlicher Wert ca. 50 mÄq pro Liter Schleim) an Bedeutung (90, 91).

Das Oberflächenepithel der Mukosa weist eine hohe Regenerationsrate auf (9, 113, 116, 117) und fungiert als weiterer Schutzwall gegenüber den aggressiven Einflüssen.

Steroide und ACTH hemmen die S-Phase im Zell-Zyklus, so daß die Zellregeneration vermindert und dadurch das Gleichgewicht von Zellverlust und Zellersatz gestört wird (105). Entscheidend bei einer Cortisontherapie oder experimentellen Steroidverabreichung ist die Dosis. Hohe therapeutische Dosierung (30 mg/die) verursacht bei 31% der Patienten bei längerer Einnahme ein Ulkus (34, 66).

Die ulzerogene Wirkung einiger pharmakologischer Substanzen, wie Acetylsalizylsäure, Phenylbutazon, Indometacin u.a. scheint auf einem ähnlichen Mechanismus zu beruhen (13, 16, 27, 32, 77, 78, 80).

Akute Ulzera im Magen-Darm-Trakt werden häufig nach Operationen an Gehirn und Stammhirn sowie nach Schädelhirntraumen und neurologischen Erkrankungen beobachtet und nach dem Erstbeschreiber Cushing-Ulzera genannt (2, 11, 25, 33, 51, 88). In der Literatur findet man widersprüchliche Theorien über die ätiologischen Zusammenhänge. BISHOFF (11) vertritt die These von einem durch ZNS-Trauma zentral ausgelösten Schockzustand, der in Folge von Blutstase und lokalem Sauerstoffmangel akute Magenulzera verursacht. Dagegen spricht die Tatsache, daß bei stereotaktischen Eingriffen mit Zerstörung bestimmter Hypothalamusgebiete gastrointestinale Läsionen auftreten, ohne daß die Tiere im Kreislaufschock sind (38, 59, 60).

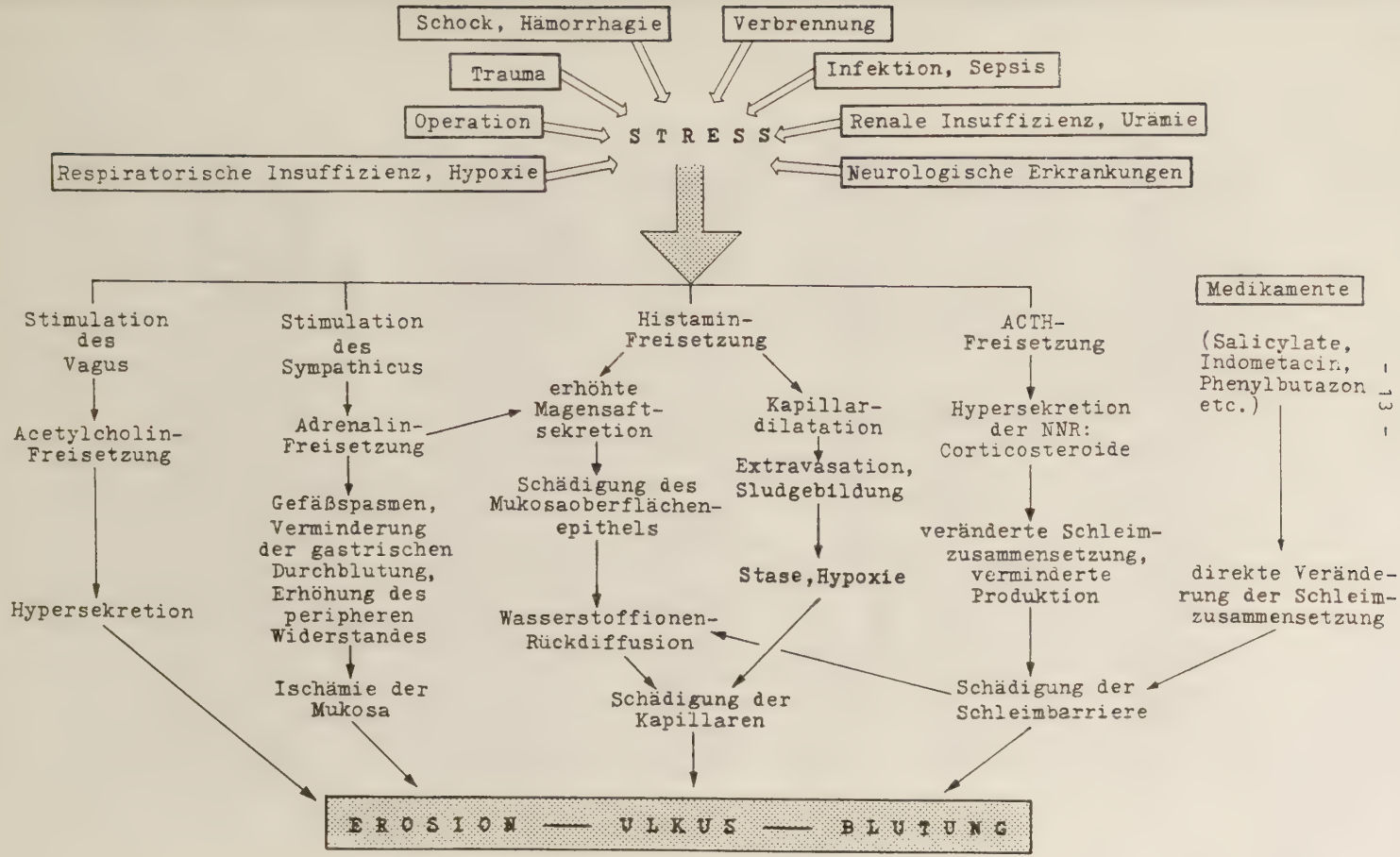
Eine postoperative bzw. posttraumatische Hirnschwellung mit Irritation der Kreislauf- und Vaguszentren in der Formatio reticularis der Medulla oblongata hält KRICKE für die Ursache der Cushing-Ulzerationen (62).

In einer Serie von Tierexperimenten versuchte KELLER (59, 60) schon 1933 die für eine gastrointestinale Läsion verantwortlichen ZNS-Areale genauer zu lokali-

sieren und kam zu folgenden Ergebnissen: Zerstörung des vorderen Hypothalamus führt durch Überwiegen des Sympathikus zu Hämorrhagie in der Magenschleimhaut. Nach Entfernen der Zöliakalganglien tritt dieser Effekt nicht ein.

Umgekehrt folgt auf die Ausschaltung des hinteren Hypothalamus ein Vorherrschen des Parasympathikus mit Entwicklung von peptischen Ulzera, die durch vorangegangene Vagotomie verhindert werden können. Direkte Stimulierung des parasympathischen Zentrums z.B. mittels elektrischer Reize führt via Nervus vagus zu Hypersekretion von Magensaft; der gleiche Effekt tritt bei Druck auf die Vaguskerne auf (88, 97).

Einigen anderen Untersuchern gelang es jedoch nicht, die Magensekretion auf diesem Wege zu beeinflussen (72, 125). Die unterschiedlichen Versuche deuten darauf hin, daß man die bei der Entstehung des Cushing-Ulkus wirksam werdenden Faktoren nicht isoliert betrachten kann; sie greifen weitgehend ineinander. So kann eine vagal stimulierte Hypersekretion erst eine durch gestörte Mikrozirkulation angegriffene Mukosa akut schädigen. Außerdem trägt zum Zustandekommen eines akuten Cushing-Ulkus wahrscheinlich auch ein Cortisonanstieg nach ZNS-Verletzung bei, wie er im Tierversuch nachgewiesen wurde (91).



*nach "The Stress Ulcer Syndrome", Stremple et al. (110), modifiziert

2.4. Morphologie und Lokalisation des Streßulkus

Der Entstehungsprozeß eines Streßulkus läuft über verschiedene Stadien. Auf die Qualität der Streßfaktoren kann man davon ausgehend keine Rückschlüsse ziehen, da noch keine qualitative und quantitative Streßmessung möglich ist.

Die Anfangsphase ist durch ein fokales oder diffus über die Magenschleimhaut ausgebreitetes Ödem gekennzeichnet. Die Mukosa erscheint blaß und glasig. Im weiteren Verlauf tritt eine Hyperämie auf, bevorzugt auf den Schleimhautfalten in der Nähe der großen Kurvatur. Es besteht das Bild einer Gastritis. Petechien werden beobachtet, die Mukosaoberfläche ist in dieser Phase noch intakt.

Das folgende Stadium zeigt kleine, runde, flache Erosionen mit rötlicher Basis. Die Mukosaoberfläche ist an diesen Stellen durch nekrotisches, teilweise abgestoßenes Gewebe unterbrochen. Die Erosionen vertiefen sich,und ihre Ränder schwellen an.

Vom eigentlichen Ulkus spricht man, wenn die Erosion so weit fortgeschritten ist, daß sie in die Muscularis mucosae einbricht. Im Unterschied zum chronischen Ulkus fehlt beim akuten Ulkus Granulationsgewebe oder Narbengewebe am Rand, es wirkt wie ausgestanzt, während das chronische eher wannenförmig ist (12, 36, 51, 98).

Über die Anzahl der im Magen eines Individuums zu erwartenden Erosionen lassen sich keine Aussagen machen; manchmal wird nur ein solitäres Ulkus, manchmal werden einige oder multiple Ulzera gefunden (83). Oberflächliche Erosionen sind meist diffus im Fundus/Korpusbereich verteilt. Das Antrum ist weitgehend ausgespart. Diese Lokalisationen decken sich mit dem Hauptvorkommen von Histamin und Histidindec arboxylase.

2.5. Komplikationen: Perforation und Blutung

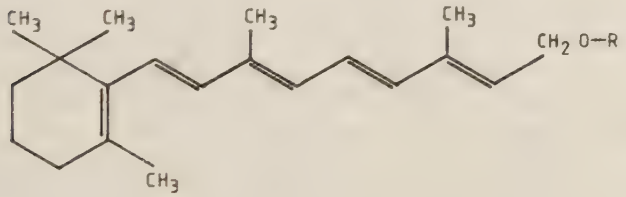
Zu einer gedeckten oder freien Perforation kommt es, wenn der Ulkusgrund die Serosa durchbricht. Das Ausmaß der entstehenden Peritonitis bestimmt die Prognose. Die Blutung aus einem größeren arodierten Blutgefäß stellt eine häufige und gefährliche Komplikation des akuten Streßulkus dar und endet in vielen Fällen letal.

3. Vitamin A

Vitamin A (Retinol, Axerophthol) im engeren Sinn ist ein Alkohol, der in der Natur hauptsächlich als Fettsäureester vorkommt. Bekannt sind sechs Isomere des Vitamin A, zwei davon sind von praktischer Bedeutung, nämlich das all-trans-Vitamin A und das 13-cis-Isomer.

3.1. Formeln

Strukturformel



a) Acetat : R = C O - C H $_3$

b) Palmitat : R = C O - (C H_2) $_{14}$ - C H_3

Summenformel : a) Acetat $C_{22}H_{32}O_2$

b) Palmitat $C_{36}H_{60}O_2$

Physikalische Eigenschaften:

Molekulargewicht	a) 328,5 b) 524,9
Löslichkeit	a) und b) unlöslich in H_2O Löslich in Alkohol Leicht löslich in Äther, Chloroform, Aceton, Fetten, Ölen
Schmelzpunkt	a) 57 - 60°C b) 28 - 29°C.

Absorptionsspektrum	Vitamin-A-Ester in Isopropanol gelöst: 326 nm Vitamin-A-Alkohol in Chloroform gelöst: 310 nm

1 I.E. ≙ der Wirkung von 0,344 µg reinstem kristallinen Vitamin-A-Acetat.

3.2. Physiologische Funktionen

3.2.1. Sehvorgang

Das Vitamin A ist an der Bildung des Sehpurpurs (Rhodopsin) beteiligt. Beim Lichteinfall in die Netzhaut wird Rhodopsin in den äußeren Teilen der Stäbchen in seine Bestandteile Opsin und all-trans-Vitamin-A-Aldehyd zerlegt. Durch Verbindung des Opsin und neo-b-Vitamin-A-Aldehyd wird der Sehpurpur regeneriert, so daß die Lichtempfindlichkeit der Netzhaut immer wieder erneuert wird.

3.2.2. Aufbau und Funktionserhaltung von Epithelzellen

S. WOLBACH und P. HOWE (123) beobachteten bereits 1925 eine drastische Veränderung von schleimsezernierenden Zellen unter Vitamin-A-Mangel. Die Zellen verloren bei Fehlen des Vitamins ihre Sekretionsfähigkeit und verhornten.

In Anlehnung an WOLBACH und HOWE untersuchten DE LUCA und Mitarbeiter die Auswirkungen von Vitamin-A-Mangel an verschiedenen schleimproduzierenden Geweben und fanden eine Zelldegeneration ohne Verhornung im Rattendünndarm, während in den anderen Mukosageweben eine Verhornung stattfand (29). Der Versuch in umgekehrter Richtung brachte ebenfalls ein interessantes Ergebnis: Bei intraperitonealer Injektion von Vitamin A stieg die Anzahl funktionsfähiger Belegzellen in der Mukosa innerhalb weniger Stunden signifikant an, die Degeneration zeigte sich also reversibel.

Eine besonders eindrucksvolle Darstellung gelang H. FELL (39): Mit exzessiven Mengen von Vitamin A konnte embryonales Huhnektoderm in schleimsezernierendes Epithel umgewandelt und eine Verhornung verhindert werden.

Diese und ähnliche Beobachtungen anderer Autoren (7) legen den Schluß nahe, daß das Vitamin A im Differenzierungsprozeß der Stammzellen in schleimproduzierenden Geweben eine wichtige Rolle spielt und

einen notwendigen Faktor zur Aufrechterhaltung der Funktion der gastrointestinalen Mukosa darstellt.

3.2.3. Vitamin A als Faktor bei der Mukopolysaccharidsynthese

L. BAUME et al. (7) beschrieben ihre im Tierexperiment gemachten Beobachtungen über die Auswirkungen einer Vitamin-A-freien Diät bei Ratten. Neben der zu erwartenden Hyperkeratose des oralen Mukosaepithels fand sich bei der histochemischen Analyse eine Verminderung der saueren Mukopolysaccharide in der Interzellularsubstanz des Gingivaepithels. Nach Gabe von hohen Dosen Vitamin A zeigten sich die Veränderungen reversibel. A. MORETTI et al. (84) halten es für wahrscheinlich, daß dem Vitamin A eine Funktion als Coenzym bei der Biosynthese von Mukopolysacchariden zukommt.

Im Laborversuch mit Homogenaten des Kolon wurde der Mukopolysaccharidaufbau aus Glucose-6-Phosphat, ATP, Uridinphosphat, Glutamin und Magnesiumchlorid bei Fehlen von Vitamin A gehemmt und trat erst nach Zugabe des Vitamins wieder in normaler Weise auf (94). Durch Einbringen von Lipoxidase, einem Enzym, das das fettlösliche Vitamin A zerstört, konnte der Aufbau der Mukopolysaccharide ebenfalls gebremst werden (124).

DE LUCA und seinen Mitarbeitern (29) gelang es, mit Hilfe von radioaktiv markiertem 1-C^{14} Glucosamin, sowohl in vitro als auch in vivo den Effekt des Vitamin A auf die intestinale Glukoproteinsynthese differenziert nachzuweisen. Demnach hat das Vitamin nur einen positiven Einfluß auf die Synthese bestimmter, durch Fraktionierung der gesamten Glukopeptide der Mukosa darstellbare Glukopeptide, während andere Gruppen aus der Fraktionierung auf Vitamin-A-Spiegelschwankungen nicht mit Konzentrationsänderungen reagieren. Die Ursache für das unterschiedliche Verhalten ist noch nicht bekannt.

Bei der Bildung von Phospho-Adenosin-Phospho-Sulfat (PAPS) wirkt Vitamin A im Sinne einer Aktivierung oder Transferierung des Sulfats, d.h., bei Vitaminmangel steht weniger PAPS zur Synthese der Sulfatmukopolysaccharide zur Verfügung; Folge ist eine Verminderung dieser Substanz, die als ein wichtiger Bestandteil des Schleims bekannt ist (92, 124).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das Vitamin A beim Aufbau der mukoiden Substanzen in der gastrointestinalen Schleimhaut unerläßlich ist. Dieser Aspekt muß bei der Genese von Mukosaläsionen in Betracht gezogen werden.

3.3. Die Leber als Vitamin-A-Depot

Die Leber ist das Hauptspeicherorgan für Vitamin A im Organismus, daneben befinden sich in Lunge, Niere, Nebenniere und Gonaden geringe Mengen von Vitamin A. Zwischen dem Depot- und dem Plasmavitamin scheint eine Art Fließgleichgewicht zu bestehen; die Höhe des Plasmaspiegels wird normalerweise durch Nachschub aus dem riesigen Leberdepot konstant gehalten. Daher ist es erklärlich, daß erst nach monatelangem Vitamin-A-Mangel in der Ernährung die Vitaminkonzentration im Blut gesunder Menschen absinkt. Im Krankheitsfall, vor allem, wenn er mit febrilen Zuständen einhergeht, aber auch bei afebrilen Virusinfekten und Vergiftungen mit Leberparenchymaffektion, können Störungen des Regulationsmechanismus beobachtet werden. Während der akuten Krankheitsphase fällt der Vitamin-A-Spiegel im Plasma stark ab, um dann in der Rekonvaleszenz wieder anzusteigen. Zur Deutung dieses Phänomens stehen zwei Möglichkeiten zur Debatte: Entweder das Depot schüttet unter diesen Bedingungen kein Vitamin A aus oder das Vitamin wird während der Erkrankung in der Peripherie vermehrt verbraucht oder abgebaut (112).

Im Unterschied zum Menschen vermag die Ratte ihren Vitamin-A-Plasmaspiegel nicht so lange Zeit aus dem Reservoir aufrechtzuerhalten. Schon nach etwa drei Wochen Vitamin-A-freier Ernährung ist die Leber ihrer Vitaminvorräte weitgehend entspeichert, selbst wenn die klinischen Zeichen einer Hypovitaminose noch nicht ausgeprägt sind (63, 64).

B METHODE UND DURCHFÜHRUNG

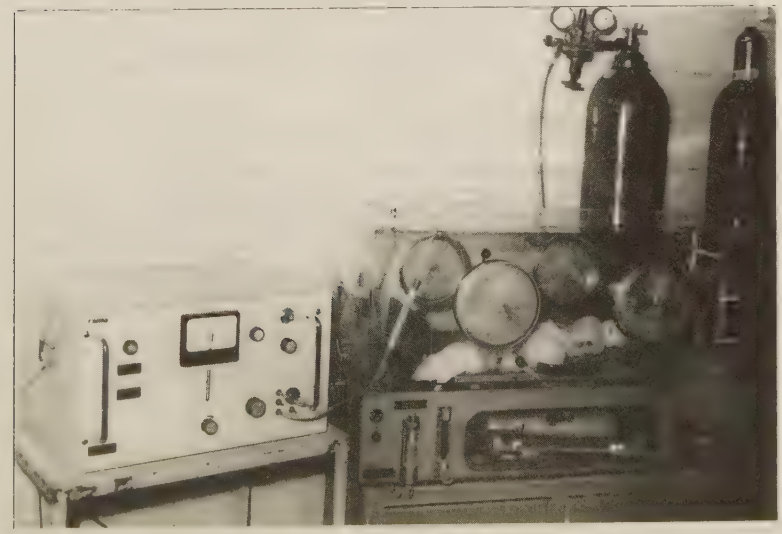
1. Streß-Modell ist der Hypoxie-Streß

1.1. Versuchstiere:

Ca. 200 g schwere männliche Wistar-Ratten wurden in Einzelkäfigen untergebracht und bei Wasser ad libitum 40 Stunden nüchtern gehalten.

1.2. Geräte und Lösungen

Durch kontinuierliche Zufuhr von nachgereinigtem Stickstoff, der aus einer Preßluftflasche über ein Druckausgleichsventil in einen Säuglingsinkubator geleitet wurde, wurde der Sauerstoffgehalt im Inkubator auf 15 Vol.% erniedrigt. Zur laufenden Kontrolle war ein magnetischer Sauerstoffanalysator angeschlossen. Die Absaugmenge zum Analysator betrug 0,15 l/Min. Im Inkubator wurde die Temperatur bei 28°C und die Luftfeuchtigkeit bei 50-60 % konstant gehalten. Ein luftdicht verschließbares Glasgefäß mit ätherdurchtränktem Zellstoff diente zur Narkotisierung der Ratten.
Zur Sedierung wurde eine 25%-ige Urethanlösung (5 g auf 20 ml NaCl) in der Dosierung von 0,4 ml pro 100 g Körpergewicht, das entspricht einem Gramm Urethan auf 1 kg Körpergewicht, subkutan verabreicht. Im zweiten Teil der Versuchsreihe erhielten die Tiere Vitamin A in unterschiedlicher Dosierung intramuskulär injiziert. Das Präparat enthielt Vitamin-A-Palmitat in Wasser dispergiert (A-Vicotrat der Fa. Heyl, Berlin).



2. Tiergruppen zur Vitamin-A-Serumspiegelbestimmung

2.1. Kontrollgruppe ohne Hypoxiestreß, bestehend aus 19 Tieren

2.2. Hypoxiestreß

2.2.1. 2 Std. Streß bei einer Gruppe von 9 Tieren

2.2.2. 4 Std. Streß bei einer Gruppe von 9 Tieren

2.2.3. 6 Std. Streß bei einer Gruppe von 10 Tieren

2.2.4. 8 Std. Streß bei einer Gruppe von 10 Tieren

2.2.5. 12 Std. Streß bei einer Gruppe von 15 Tieren

3. Tiergruppen zur Bestimmung der Erosionen im Drüsenmagen nach achtstündigem Hypoxiestreß

3.1. Kontrollgruppe ohne Vitamin-A-Behandlung, bestehend aus 20 Tieren

3.2. Gruppen mit Vitamin-A-Verabreichung innerhalb von zwei Tagen vor Streßbeginn

3.2.1. Vitamin-A-Dosierung
62500 I.E./kg KG s.c.: 21 Tiere

3.2.2. Vitamin-A-Dosierung
125000 I.E./kg KG s.c.: 19 Tiere

3.2.3. Vitamin-A-Dosierung
500000 I.E./kg KG s.c.: 19 Tiere

3.3. Gruppen mit Vitamin-A-Gabe zu Streßbeginn

3.3.1. Vitamin-A-Dosierung
62500 I.E./kg KG s.c.: 20 Tiere

3.3.2. Vitamin-A-Dosierung
125000 I.E./kg KG s.c.: 20 Tiere

3.3.3. Vitamin-A-Dosierung
500000 I.E./kg KG s.c.: 19 Tiere

3.4. Gruppe mit Vitamin-A-Gabe zwei Stunden nach Streßbeginn

Vitamin-A-Dosierung
125000 I.E./kg KG s.c.: 20 Tiere

4. Verhalten des Vitamin-A-Serumspiegels im Hypoxiestreß

4.1. Vorbereitung der Tiere

Nach Beendigung der 40-stündigen Nüchternperiode wurden die Versuchstiere einzeln in einen kurzen Ätherrausch versetzt, gewogen, mit Nummern gekennzeichnet und zur Sedierung mit einer Urethaninjektion versehen (0,4 ml der 25%-igen Lösung pro 100 g KG subkutan). Die Tiere jeweils einer Versuchsgruppe wurden zusammen in den vorpräparierten Inkubator eingebracht und für eine Dauer von 2, 4, 6, 8 und 12 Stunden einer mit 15 Vol.% O_2 hypoxischen Einatmungsluft ausgesetzt. Sie verhielten sich während dieser Zeit ausgesprochen träge, krochen anfangs zu- und übereinander und blieben dann in Schonstellung ruhig liegen.

4.2. Blutentnahme und Vorbereitung des Blutes zur Vitamin-A-Bestimmung

Am Ende der Streßdauer wurden die Ratten aus dem hypoxischen Milieu entfernt und erhielten wieder einen Ätherrausch. Mit einem querverlaufenden Schnitt wurden sie laparatomiert; das Diaphragma wurde durchstochen und der Thorax ca. 1 cm links vom Sternum mit der Schere eröffnet. Der kollabierte linke Lungenflügel wurde zur Darstellung der Aorta nach rechts geklappt. Die Punktion der Aorta descendens erfolgte bei noch schlagendem Herzen und erbrachte durchschnittlich 7 - 8 ml Blut.

Nach sofortigem, je zweimal 20-minütigen Zentrifugieren des Blutes wurde das Serum im Tiefkühlschrank eingefroren. Am darauffolgenden Tag fand die Bestimmung der Vitamin-A-Konzentration in den Serumproben statt.

4.3. Mikrobestimmung von Vitamin A im Blutserum.

Die von TIEWS u.a. (119) entwickelte Methode wurde aufgrund eines entscheidenden Vorteils gegenüber anderen Verfahren (31, 43, 52, 57) ausgewählt: Man benötigt nur eine geringe Serummenge, nämlich 0,2 ml Serum für je drei Ansätze.

Das Vitamin A liegt im Serum zu ca. 20 % in Esterbindung mit Fettsäuren (A-Acetat, A-Palmitat), zu 80 % als freier Alkohol vor (64). Nach der Hydrolyse wird das alkoholische Vitamin bestimmt, somit wird also das Gesamt-Vitamin-A im Serum erfaßt.

Die Reproduzierbarkeit der Methode wurde durch Mehrfachbestimmung überprüft und bestätigt.

4.3.1. Prinzip

Extraktion des Vitamin A mit Petroläther nach alkalischer Hydrolyse (Verseifung der Esterverbindung des Vitamin A). Das Vitamin A reagiert mit $FeCl_3$-Acetylchlorid unter Bildung eines blauen Farbkomplexes. Die Extinktion wird bei 610 nm gemessen.

4.3.2. Optisches Gerät

Photometer mit Mikroküvetten (d = 1 cm)
Zeiss-Spektral-Photometer

4.3.3. Reagentien

Äthylalkohol 96%-ig
1 n wässrige KOH
1 n äthanolische KOH
Petroläther, KP bei 40 - 60°C
Chloroform p.a. (alkohol- und phosgenfrei)
$FeCl_3$-Acetylchlorid-Reagens: 1,25 g $FeCl_3 \cdot 6\ H_2O$

4.3.4. Durchführung

0,2 ml Serum werden 0,2 ml 1 n äthanolische KOH zugegeben, die Mischung wird mit Stickstoff überlagert und geschüttelt, das Reagenzgläschen mit einem Korken dicht verschlossen und 20 Minuten lang im Wasserbad bei 60 - 70°C gehalten. Nach Ablauf der alkalischen Hydrolyse werden die Gläschen unter dem Wasserstrahl abgekühlt. Zur Extraktion wird 1,0 ml Petroläther zu der Lösung gegeben, mit einem batteriebetriebenen Rührstab zwei Minuten lang gerührt und in der Zentrifuge 2 Minuten lang bei 2000 U/sec. zentrifugiert. Die Ätherüberschichtung wird anschliessend in ein neues Reagenzglas abpipettiert. Zu der zurückgebliebenen Unterschicht wird erneut 1,0 ml Petroläther gegeben. Der Rühr- und Zentrifugiervorgang wird wiederholt und die Oberschicht zu der ersten Extraktionslösung gegeben. Das Einengen der Lösung erfolgt durch Verdampfung des Äthers im Wasserbad mit Stickstoff, der so lange über die Lösung geblasen wird, bis die ganze Flüssigkeit aus dem Glas verdampft ist. Das im Glas verbliebene Vitamin A wird in 0,05 ml Chloroform gelöst und zur Farbreaktion mit 0,11 ml des $FeCl_3$-Reagens vermischt. Die Substanz wird umgehend in eine Mikroküvette getropft und die Extinktion 20 Sekunden nach Reagenszugabe im Photometer bei 610 nm gemessen.

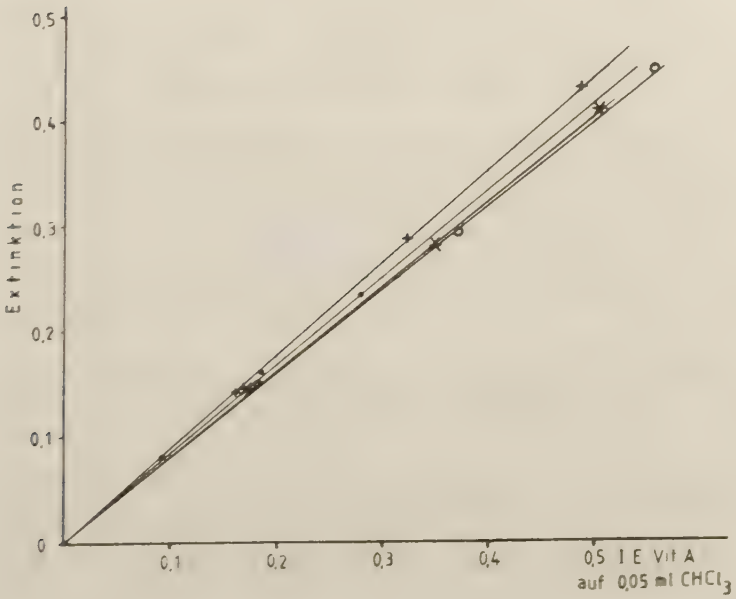
4.3.5. Eichkurve

Vor jeder Analysenserie wird eine neue Eichkurve aufgestellt. Dazu wird eine bekannte Menge Vitamin-A-Acetat in reiner kristalliner Form (Fa. Merck) hydrolisiert und der Alkohol in Isopropanol gelöst. Verschiedene Mengen Vitamin A werden durch Verdampfung des Lösungsmittels gewonnen und mit Chloroform in bestimmten Verhältnissen gemischt.

a) 1 ml Vitamin A : 20 ml Chloroform = 1 : 20
b) 1 ml Vitamin A : 10 ml Chloroform = 1 : 10
c) 3 ml Vitamin A : 20 ml Chloroform = 3 : 20

Im UV-Bereich des Spektralphotometers wird die Extinktion bei 610 nm gemessen und im Koordinatensystem gegen den bekannten Vitamin-A-Gehalt aufgetragen (Abb. 5)

Abb. 5: Eichkurven zur Serumanalyse auf Vitamin A



a) 0.150 E 0.186 I.E.Vit.A/0,05 ml $CHCl_3$
0.294 E 0,372 I.E.Vit.A/0,05 ml $CHCl_3$
0,449 E 0,557 I.E.Vit.A/0,05 ml $CHCl_3$

b) 0,142 E 0,175 I.E.Vit.A/0,05 ml $CHCl_3$
0,284 E 0,350 I.E.Vit.A/0,05 ml $CHCl_3$
0.411 E 0,525 I.E.Vit.A/0,05 ml $CHCl_3$

c) 0,143 E 0,162 I.E.Vit.A/0,05 ml $CHCl_3$
0,292 E 0,324 I.E.Vit.A/0,05 ml $CHCl_3$
0,438 E 0,486 I.E.Vit.A/0,05 ml $CHCl_3$

d) 0,086 E 0,093 I.E.Vit.A/0,05 ml $CHCl_3$
0,160 E 0,186 I.E.Vit.A/0,05 ml $CHCl_3$
0,237 E 0,279 I.E.Vit.A/0,05 ml $CHCl_3$

5. Vitamin A im Lebergewebe unter Hypoxiestreßbedingungen

Während der Untersuchung der Rattenseren stellte sich die Frage, wie das Leberdepot unter dem mehrstündigen Hypoxiestreß reagiert. Zur Klärung dieses Problems wurde Lebergewebe von 20 Ratten auf seinen Vitamin-A-Gehalt untersucht. Zehn Tiere dienten zur Kontrolle, die anderen zehn wurden einem 12-stündigen Hypoxiestreß nach obigem Modell ausgesetzt. Nach Tötung und Laparatomie wurde die Leber im Ganzen entnommen und sofort tiefgefroren. Am nächsten Tag erfolgte die Lebergewebsanalyse nach der Methode von HOPPE und TIEWS (55).

5.1. Lebergewebsanalyse auf Vitamin-A-Konzentration

Alkalische Hydrolyse: Ca. 3,5 g (das entsprach etwa der Hälfte einer Rattenleber) Leber wurden in eine Kristallierschale (ø 5,5 cm) eingewogen. Dazu wurden 2 ml wässerige KOH (25%-ig), 1 ml einer 10%-igen äthanolischen Hydrochinonlösung und 2 Tropfen farbloses Olivenöl gegeben. Die Leberprobe wurde in kleinste Stückchen zerteilt, um eine schnelle Auflösung zu erreichen, die Schale auf ein Wasserbad von 87°C gesetzt und mit einem Uhrglas abgedeckt. Nach 6 - 7 Minuten war das Gewebe von der KOH aufgelöst.

Extraktion: Der Lösung wurden 8 ml Äthanol beigemischt, und der Ansatz wurde bis zur sirupartigen Konsistenz eingedickt. Dann kamen 30 ml Na_2SO_4 p.a. wasserfrei hinzu und wurden mit dem Sirup zu einer homogenen Masse verrieben. In einem Meßzylinder (100 ml mit Schliffstopfen) wurde diese Masse mit 50 ml Äther 5 Minuten lang geschüttelt. Um eine vollständige Extraktion zu erreichen, blieb der Ansatz 60 Minuten lang im Dunkeln stehen.

Neutralwaschung: 7 ml Ätherextrakt wurden abgenommen, in ein Schliffzentrifugierglas eingebracht, in dem sich 3 ml Aqua dest. befanden, geschüttelt und 3 Minuten lang bei 3000 U/Min. zentrifugiert.

Trocknung des Ätherextraktes: Von der Ätherphase wurden 5 ml mit der Pipette abgenommen, die gleiche Menge Petroläther dazugegeben,und erneut wurde zentrifugiert wie vorher. Der Äther nahm bei diesem Vorgang den Petroläther auf, wobei sich das Wasser absetzte. Vom Zentrifugenglas wurde in

ein 25-ml-Birnenkölbchen dekantiert unter Zurücklassung des abgesetzten Wassertröpfchens. Mit Petroläther wurde zweimal nachgewaschen, die Lösung zur Trockene eingeengt und unverzüglich in Isopropanol (25 ml) aufgenommen.

Messung im Photometer: Die Messung erfolgte bei 310 nm, 325 nm und 334 nm gegen Isopropanol in Quarzküvetten mit 1 cm Schichtdicke. Die Messungen bei 310 und 334 nm wurden durchgeführt, um die Symmetrie ("Reinheit") der Kurve zu prüfen. Eine reine Retinollösung zeigt bei 310 und 334 nm 6/7 der Extinktion bei 325 nm.

5.2. Berechnung

Beispiel:

Gesamtleber	6,35 g
Leberprobe	3,10 g
vorgegebener Multiplikationsfaktor (für Alkohol)	18,3
Verdünnungsfaktor	800
Extinktion bei 325 nm	0,297

$$\frac{0{,}297 \times 18{,}3 \times 800 \times 6{,}35}{3{,}10} = 8897 \text{ I.E. Vit.A pro Gramm Leber}$$

6. Bestimmung der Erosionen im Drüsenmagen

Den Tieren der Gruppen 3.1. mit 3.4 (Abschnitt B) wurden unter Äthernarkose die Mägen entnommen. Mit der Schere wurden die Organe vorsichtig entlang der großen Kurvatur eröffnet und systematisch auf makroskopisch sichtbare Erosionen abgesucht.
In einigen Mägen befanden sich trotz der zweitägigen Hungerperiode noch Verdauungsrückstände, teilweise auch Spuren von Kot, den die Tiere während der Streßexposition im Inkubator gefressen hatten.

Gastritiszeichen (Blau-Rot-Verfärbung) und Ödemzeichen (Schwellung) wurden registriert, traten aber bei der Auswertung in den Hintergrund.

Lokalisation der Erosionen: Kleine und große Erosionen fand man isoliert oder kombiniert fast ausschließlich an Vorder- und Hinterwand des Drüsenmagens, angrenzend an die kleine Kurvatur. Die Pylorusgegend zeigte, wenn überhaupt, nur geringe Schleimhautveränderungen.

C ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der Vitamin-A-Serumspiegelbestimmung wurden mit Hilfe des Student-T-Testes statistisch gesichert, zur Auswertung der Erosionsbestimmungen wurde der Kruskal-Wallis-Test herangezogen.

Die in den Abbildungen angeführten Versuchstiernummern entsprechen nicht den tatsächlichen Nummern der Versuchstiere in der (willkürlichen) Reihenfolge ihrer Narkotisierung.

Für die grafische Darstellung erschien es zweckmäßiger, eine Numerierung zu wählen, die sich nach den Werten der Säulendarstellungen richtet.

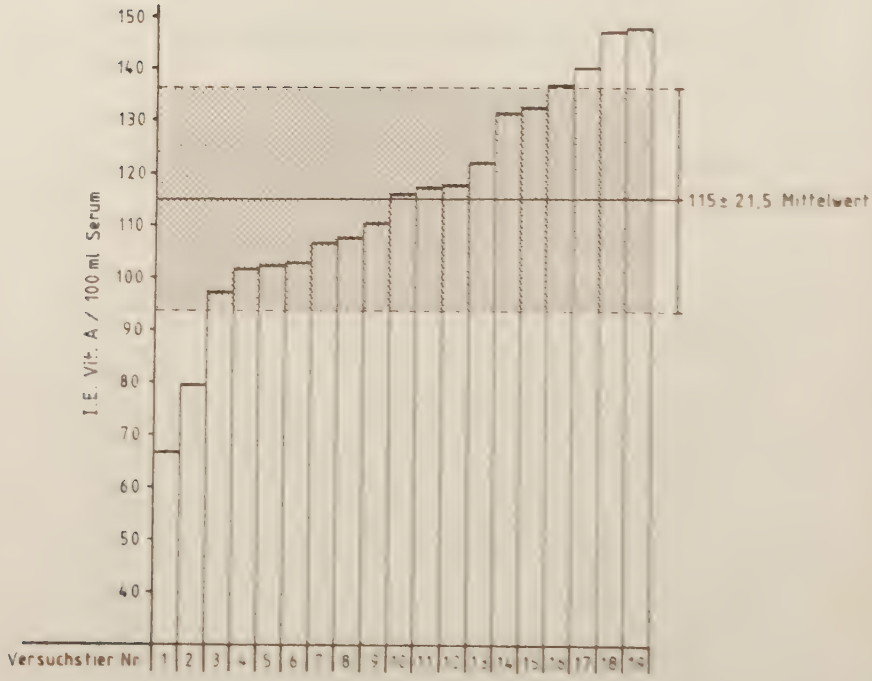
Es wurde jeweils für den niedrigsten Meßwert die Nr. 1 und für den höchsten die letzte Nummer angesetzt.

1. Vitamin-A-Serumspiegel

1.1. Kontrollgruppe ohne Hypoxiestreß: Gruppe I

Die 19 Ratten aus der Kontrollgruppe, die mit Ausnahme des Hypoxiestreß den gleichen Bedingungen unterworfen waren wie die anderen Tiere, wiesen Vitamin-A-Serumspiegel zwischen 66,96 und 147,56 I.E. 100 ml Serum auf, im Mittel $x = 114,996 \pm 21,52$ I.E. Vit.A/100 ml Serum.

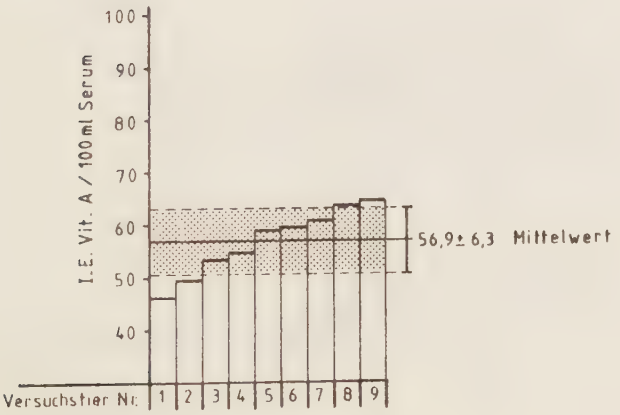
Abb. 16



1.2. Zwei Stunden Hypoxiestreß: Gruppe II

Nach zwei Stunden im hypoxischen Milieu wurden bei allen neun Versuchstieren dieser Gruppe bereits weit unter die Norm erniedrigte Vitamin-A-Konzentrationen im Serum gemessen.
Niedrigster Wert war 46,31 I.E., der höchste lag bei 64,73 I.E./100 ml Serum.
Mittelwert: $\bar{x} = 56.914 \pm 6,276$ I.E./100 ml Serum.
Setzt man den Mittelwert der Kontrollgruppe gleich 100 %, so bedeutet das einen Vitamin-A-Konzentrationsabfall auf 49,5 % nach zweistündiger Streßexposition.

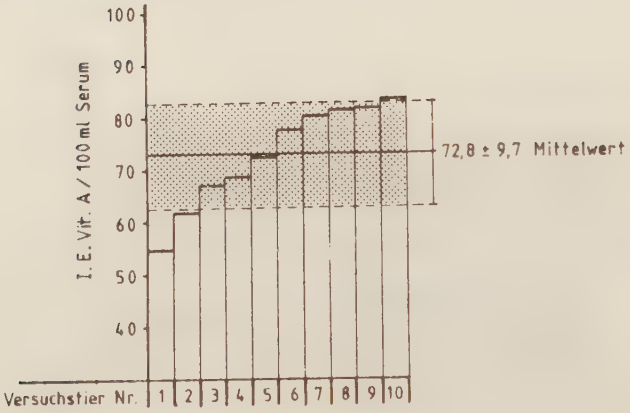
Abb. 7



1.3. Vier Stunden Hypoxiestreß: Gruppe III

Während der doppelt so langen Streßdauer kam es zu keinem weiteren Absinken der Vitamin-A-Blutspiegel. Die neun Einzelwerte lagen zwischen 66,55 und 77,02 I.E. Vit.A pro 100 ml Serum und ergaben einen Mittelwert von $\bar{x}$ = 72,026 $\pm$ 3,506 I.E./100 ml Serum. Das sind 62,6% vom Ausgangswert.

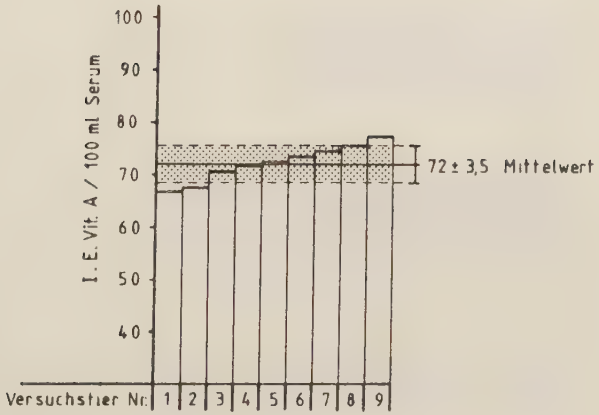
Abb. 8



1.4. Sechs Stunden Hypoxiestreß: Gruppe IV

Die Serumwerte der 10 Tiere aus Gruppe 1V unterschieden sich nur geringfügig von denen der Gruppe III. Mit Werten zwischen 54,13 und 83,19 I.E. Vit.A/100 ml Serum zeigten sie eine größere Streubreite, der Mittelwert lag bei 72,75 ± 9,726 I.E./100 ml Serum, das entspricht 63,3 % des Normalwertes.

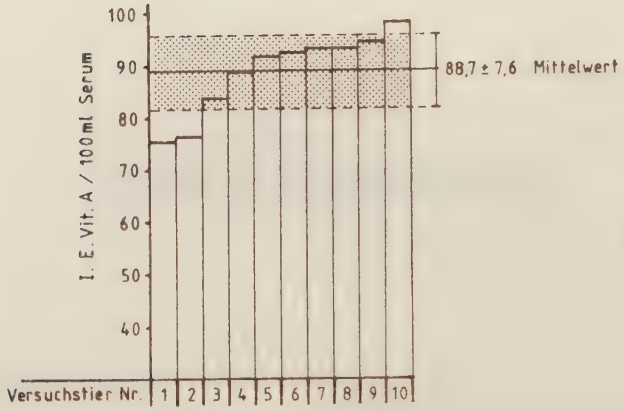
Abb. 9



1.5. Acht Stunden Hypoxiestreß: Gruppe V

Zehn Tiere durchliefen den 8-stündigen Versuch. Danach wurden Serumkonzentrationen von 75,18 bis 97,36 I.E.Vit.A/100 ml Serum gemessen, der Mittelwert war $\bar{x}$ = 88,672 ± 7,599 I.E./100 ml Serum; demnach waren die Vitamin-A-Serumspiegel im Schnitt auf 77,1 % des Kontrollwertes abgesunken.

Abb. 10



1.6. Zwölf Stunden Hypoxiestreß: Gruppe VI

Eine Streßexposition über 12 Stunden bewirkte einen durchschnittlichen Abfall der Vitamin-A-Konzentration im Serum auf nahezu die Hälfte, nämlich 57,2 % des Ausgangswertes. Im Einzelnen lagen die Konzentrationen zwischen 55,6 und 83,93 I.E. Vit.A/100 ml Serum. Errechneter Mittelwert $\bar{x}$ = 65,828 $\pm$ 7,35 I.E./100 ml Serum. Anzahl der Tiere: 15.

Abb. 11

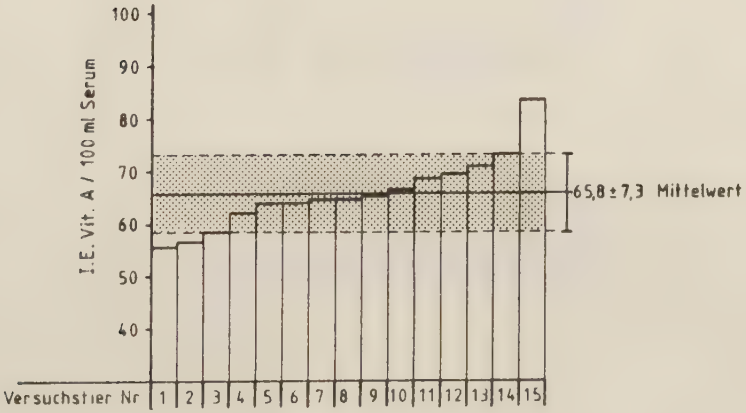


Abb. 12: Vitamin A im Serum nach verschieden langer Streßexposition. Mittelwerte und Standardabweichungen.

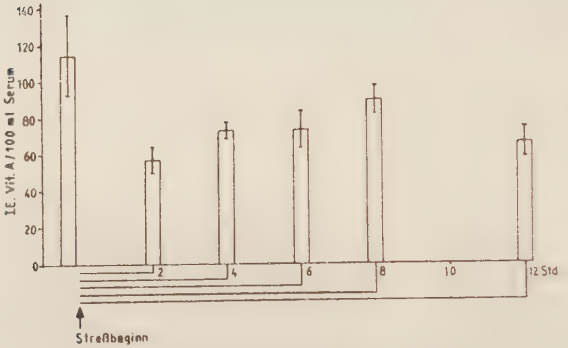


Abb. 13: Vitamin A im Serum
Mittelwerte in Prozenten, bezogen auf den Mittelwert der Kontrollgruppe ≙100 %.

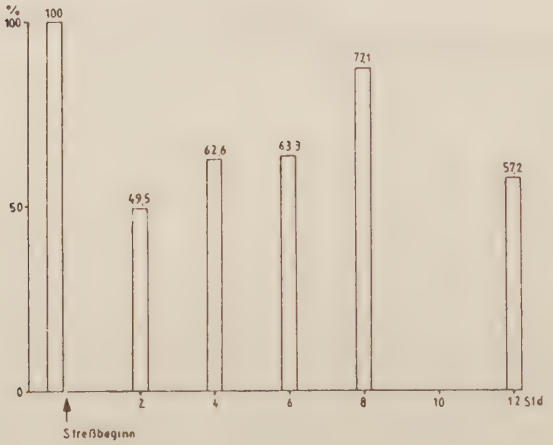


Tabelle 1:

Vitamin A - Konzentrationen im Rattenserum
Mittelwerte und Standardabweichungen (I.E./100 ml)

	Tier Nr.	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V	Gruppe VI
Streß-dauer		ohne Streß	2 Std.	4 Std.	6 Std.	8 Std.	12 Std.
	1	66,96	46,31	66,55	54,13	75,18	55,60
	2	79,98	49,66	67,16	61,94	76,41	56,49
	3	97,34	53,57	70,86	66,96	84,42	57,30
	4	101,06	54,68	71,48	68,63	88,73	62,14
	5	102,30	59,15	72,10	72,10	91,81	63,75
	6	102,92	59,70	73,33	77,64	92,43	63,75
	7	106,64	60,82	74,56	80,11	93,05	64,56
	8	107,88	63,61	75,18	81,34	93,05	64,56
	9	110,36	64,73	77,02	81,47	94,28	65,34
	10	115,94			83,19	97,36	66,98
	11	117,80					68,89
	12	117,80					69,66
	13	122,14					71,02
	14	131,44					73,44
	15	132,68					83,93
	16	137,00					
	17	140,12					
	18	147,00					
	19	147,56					
Mittelwerte und Standard-abweichungen		115,00 ±21,52	56,91 ±6,28	72,03 ±3,51	72,75 ±9,73	88,67 ±7,60	65,83 ±7,35

Tabelle 2:

Student-t-Test für ungleiche Varianzen

Vitamin-A-Serumspiegel bei Ratten nach unterschiedlicher Streßdauer

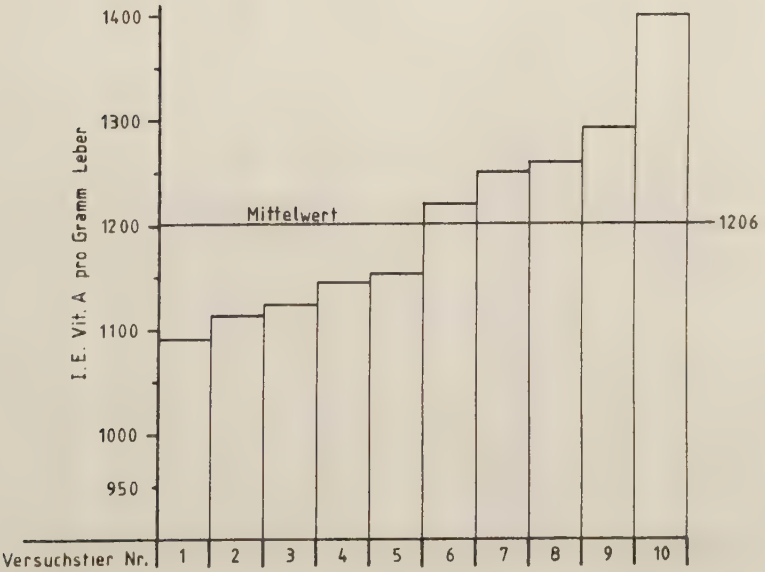
Gruppe	mittleres Körpergewicht	Streßdauer	mittl. Serum-Vit. A — Konz. m. Standard-Abweichung	in Prozent	Signifikanz
	(g)	(Std.)	(I.E./100 ml Serum)		
I (n = 19)	223,75	——	114,996 ±21,52	100 %	
II (n = 9)	235,0	2	56,914 ± 6,276	49,5%	p ≦ 0,01
III (n = 9)	223,0	4	72,026 ± 3,506	62,6%	p ≦ 0,01
IV (n = 10)	226,0	6	72,750 ± 9,726	63,3%	p ≦ 0,01
V (n = 10)	239,0	8	88,672 ±7,599	77,1%	p ≦ 0,01
VI (n = 15)	225,0	12	65,828 ±7,350	57,2%	p ≦ 0,01

2. Vitamin-A-Gehalt in der Leber

2.1. Kontrollgruppe ohne Streß

Die Leber als Gesamtorgan wog durchschnittlich 7,1 Gramm, die Einzelwerte lagen zwischen 6,28 und 7,68 Gramm. Der Vitamin-A-Gehalt wurde in Gewebsproben mit etwa der Hälfte des Gesamtgewebes bestimmt und dann für die Gesamtleber berechnet. Im Mittel enthielten die Organe $\bar{x}$ = 8528 $\pm$ 558,34 I.E. Vit.A/Gesamtleber (7247 - 9184 I.E.). Bezogen auf ein Gramm Lebergewebe sind das 1206,08 $\pm$ 97,67 I.E. Vit.A/g.

Abb. 14



2.2. Nach 12 Stunden Hypoxiestreß

Das durchschnittliche Lebergewicht bei den Ratten der 12-Stunden-Streß-Gruppe war 7,29 Gramm, der niedrigste Wert war 6,66, der höchste 8,0 Gramm. Als Vitamin-A-Gehalt ließ sich ein Wert von $\bar{x}$ = 8156,0 $\pm$ 491,93 I.E./Gesamtleber ermitteln; die einzelnen Werte lagen zwischen 7528 und 8772 I.E./ Leber, pro Gramm Lebergewebe errechnete man einen Gehalt von 1124,8 $\pm$ 116,8 I.E. Vit.A; das bedeutet gegenüber der Kontrollgruppe eine nicht signifikante Erniedrigung des Vitamin-A-Gehaltes im Lebergewebe ($p > 0,05$).

Abb. 15

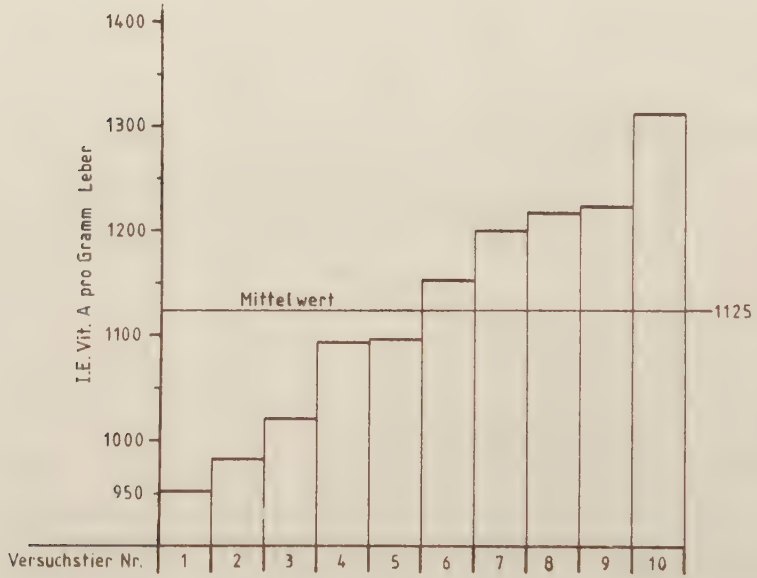


Tabelle 3:

Vitamin A - Gehalt der Rattenleber ohne Streß und nach zwölfstündiger Streßexposition

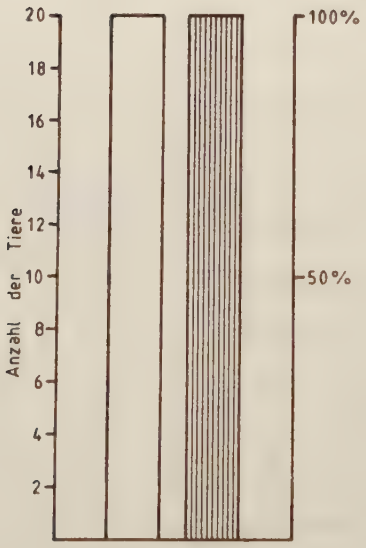
Tier Nr.	Gewicht der ganzen Leber (in g)	Gewicht der untersuchten Probe (in g)	Vit.A-Gehalt der gesamten Leber (I.E.)	Vit.A-Gehalt von 1 g Leber (in I.E.)
K o n t r o l l g r u p p e :				
1	6,35	3,10	8897	1401,10
2	7,44	3,50	8122	1091,67
3	6,28	3,38	7247	1153,98
4	7,56	3,43	8503	1124,74
5	7,63	3,43	8503	1114,42
6	6,74	3,47	8233	1221,51
7	7,68	3,73	8795	1145,18
8	7,28	3,55	9184	1261,54
9	6,78	3,25	8896	1294,90
10	7,11	3,51	8900	1251,76
Mittelwerte	7,09		8528	1206,03
N a c h z w ö l f S t u n d e n S t r e ß :				
1'	6,66	3,34	8740	1312,31
2'	8,00	3,97	7612	951,50
3'	7,34	3,75	8034	1094,55
4'	6,81	3,44	8290	1217,32
5'	6,87	3,37	7528	1095,78
6'	7,71	3,63	7573	982,23
7'	6,93	3,50	8320	1200,58
8'	7,62	3,55	8772	1151,18
9'	7,14	3,45	8730	1222,69
10'	7,80	3,95	7961	1020,64
Mittelwerte	7,29		8156	1124,80

3. Magenschleimhautreaktion nach Streßexposition mit und ohne Vitamin-A-Gabe

3.1. Kontrollgruppe ohne Vitamin-A-Gabe: Gruppe 1

Alle 20 Tiere (d.h. 100 %) ohne Vitamin-A-Injektionen wiesen nach 8-stündigem Hypoxiestreß akute Schleimhauterosionen im Magen auf. Die Verteilung reichte von einem singulären Schleimhautdefekt bis hin zu 13 Erosionen in einem Magen (insgesamt 15 große $\geq$ 1 mm und 80 kleine). Als Mittelwert ergab sich die Zahl von $\bar{x} = 4{,}75 \pm 2{,}57$ pro Einzelmagen.

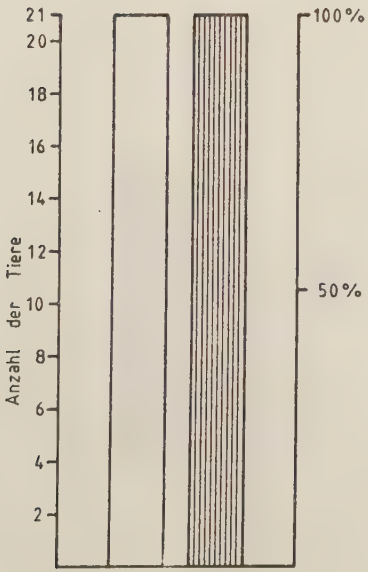
Abb. 16



3.2. Vitamin-A-Vorbehandlung mit 62500 I.E./kg Körpergewicht 48 Stunden vor Streßbeginn: Gruppe 2

Nach Vorbehandlung mit 62500 I.E. Vitamin A/kg KG 2 Tage vor Streßbeginn waren bei allen 21 Tieren Erosionen im Magen nachzuweisen, mit einer Streuung von 1 - 9 pro Tier, durchschnittlich $\bar{x} = 4{,}38 \pm 2{,}13$ im Einzelmagen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte diese Gruppe keine signifikante Erniedrigung der Anzahl der Erosionen ($p > 0{,}05$).

Abb. 17



3.3. Vitamin-A-Vorbehandlung mit 125000 I.E./kg Körpergewicht 48 Stunden vor Streßbeginn: Gruppe 3

Nur 13 (68 %) der mit 125000 I.E.Vit.A:kg KG vorbehandelten 19 Tiere hatten Schleimhautdefekte nach dem achtstündigen Hypoxiestreß. Die Verteilung war O - 5 Erosionen pro Einzelmagen, im Mittel $\bar{x}$ = 1,37 $\pm$ 1,34. Daraus ergibt sich eine signifikante Senkung der Erosionsrate dieser Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe ($p < 0,01$), s. Abb. 18.

Abb. 18

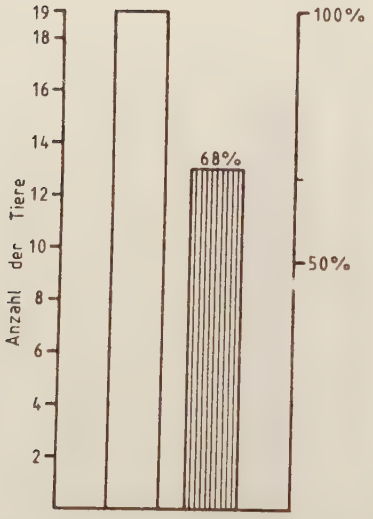
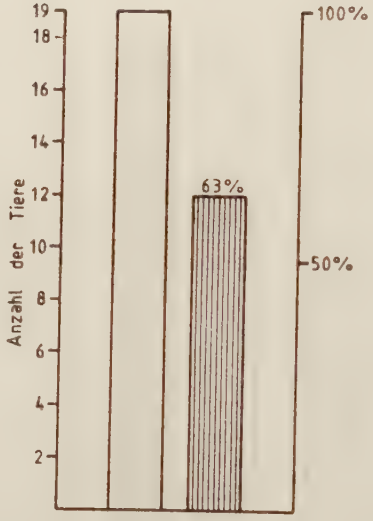


Abb. 19



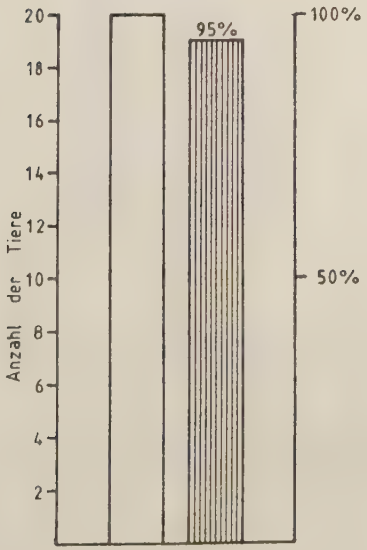
3.4. Vitamin-A-Vorbehandlung mit 500 000 I.E./kg Körpergewicht 48 Stunden vor Streßbeginn: Gruppe 4

Von den 19 Ratten der Gruppe 4 wiesen zwölf (63 %) nach dem achtstündigen Hypoxiestreß Erosionen auf. Bei einer Streuung von 0 - 4 Erosionen pro Einzelmagen errechnete sich ein Mittelwert $\bar{x} = 1{,}37 \pm 1{,}34$ Erosionen pro Tier, ein Wert, der sich signifikant ($p < 0{,}01$) von dem der Kontrollgruppe unterscheidet, s. Abb. 19.

3.5. Vitamin-A-Gabe von 62500 I.E./kg Körpergewicht zu Streßbeginn: Gruppe 5

Nur ein Tier der mit 62500 I.E.Vitamin-A zu Streßbeginn behandelten Gruppe war nach dem 8-stündigen Hypoxiestreß frei von Magenschleimhautdefekten. In den Mägen der restlichen 19 Ratten (95 %) fanden sich bis zu neun Erosionen pro Einzelmagen, entsprechend einem Mittelwert $\bar{x} = 3{,}7 \pm 2{,}11$. Die Signifikanz gegenüber der Kontrollgruppe ist $p > 0{,}05$, der protektive Effekt dieser Vitamin-A-Dosierung zu Streßbeginn ist demnach nicht signifikant.

Abb. 20



3.6. Vitamin-A-Gabe von 125000 I.E./kg Körpergewicht zu Streßbeginn: Gruppe 6

In dieser Gruppe bewegte sich die Anzahl der Erosionen zwischen 0 und 7 pro Einzelmagen. Siebzehn (85 %) der 20 Tiere waren von Schleimhautdefekten betroffen, durchschnittliche Anzahl der Erosionen pro Magen $\bar{x} = 2{,}25 \pm 1{,}75$, das ist im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant ($p < 0{,}01$), s. Abb. 21.

Abb. 21

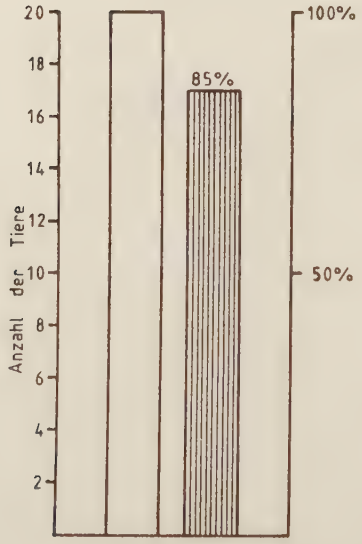
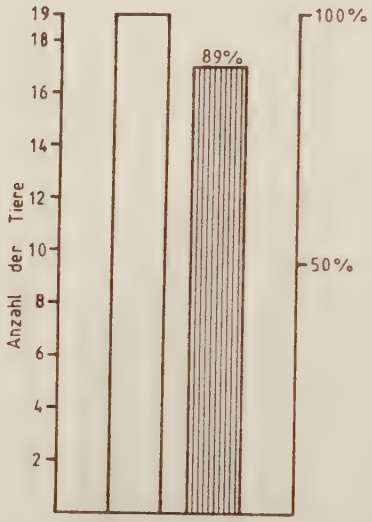


Abb. 22



3.7. Vitamin-A-Gabe von 500000 I.E./kg Körpergewicht zu Streßbeginn: Gruppe 7

Von den 19 Tieren, denen 500000 I.E. Vitamin A zu Beginn des Hypoxiestreß injiziert worden waren, hatten nach 8 Stunden Streß 17 (89 %) akute Schleim-

hauterosionen, mit einer Streuung von 0 - 6 pro Magen. Der Mittelwert $\bar{x} = 1,95 \pm 1,81$ liegt signifikant unter dem der Kontrollgruppe ($p < 0,01$), s. Abb. 22.

3.8. 125000 I.E. Vitamin-A/kg Körpergewicht zwei Stunden nach Streßbeginn: Gruppe 8

Vitamin-A-Gabe 2 Stunden nach Streßbeginn zeigte keinen protektiven Effekt auf die Magenschleimhaut. Alle 20 Tiere dieser Gruppe (100 %) hatten bei Versuchsende Erosionen, 1 - 11 pro Einzelmagen, im Schnitt $\bar{x} = 4,2 \pm 2,51$.

Abb. 23

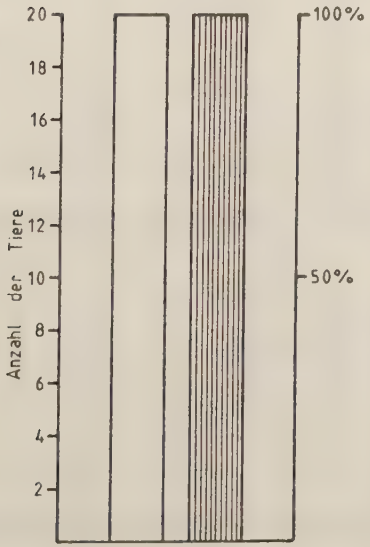


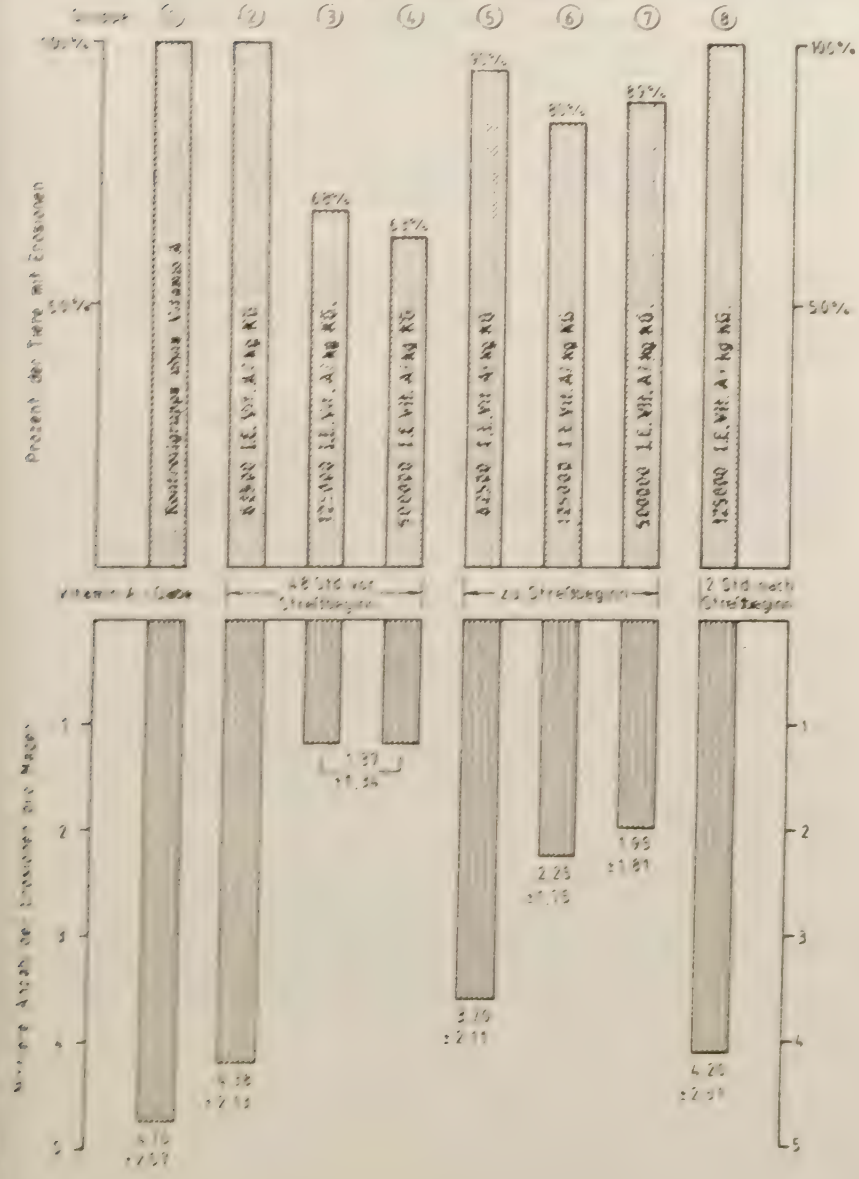
Tabelle 4:

Zahl der akuten Schleimhauterosionen im Rattenmagen (unbehandelte und mit Vitamin A behandelte Tiere)

Gruppe	Gabe von Vitamin A (in I.E.)	Anzahl der Tiere mit Erosionen	Anzahl der Erosionen pro Magen	Mittelwert	Signifikanz
1 (n = 20)	keine	20 (100%)	1 - 13	4,75 ±2,57	
Vitamingabe zwei Tage vor Streßbeginn:					
2 (n = 21)	62 500	21 (100%)	1 - 9	4,38 ±2,13	p > 0,05
3 (n = 19)	125 000	13 (68%)	0 - 5	1,37 ±1,34	p < 0,01
4 (n = 19)	500 000	12 (63%)	0 - 4	1,37 ±1,34	p < 0,01
Vitamingabe bei Streßbeginn:					
5 (n = 20)	62 500	19 (95%)	0 - 9	3,70 ±2,11	p > 0,05
6 (n = 20)	125 000	17 (85%)	0 - 7	2,25 ±1,75	p < 0,01
7 (n = 19)	500 000	17 (89%)	0 - 6	1,95 ±1,81	p < 0,01
Vitamingabe zwei Stunden nach Streßbeginn:					
8 (n = 20)	125 000	20 (100%)	1 - 11	4,20 ±2,51	p > 0,05

Abb. 24

Zusammenfassende Darstellung der Erosionshäufigkeit in den verschiedenen Versuchsgruppen;
Bezugsgrößen: Anzahl der Tiere in Prozent bzw.
Anzahl der Erosionen pro Magen, Mittelwerte
mit Standardabweichungen.



D ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

1. Bereits nach zweistündigem Streß war der Vitamin-A-Serumspiegel hochsignifikant ($p < 0,01$) vom Ausgangswert der Kontrollgruppe $\bar{x} = 114,99 \pm 21,52$ I.E./100 ml Serum auf einen Mittelwert von $56,91 \pm 6,276$ I.E./100 ml Serum abgesunken und blieb auch während der gesamten Streßdauer von 12 Stunden gegenüber den Werten der Kontrollserie deutlich erniedrigt (Tabelle 1 und 2).

2. Die Vitamin-A-Konzentration im Lebergewebe der Versuchstiere verringerte sich nach 12-stündigem Hypoxiestreß nicht signifikant von 1206,03 I.E. auf 1124,8 I.E./Gramm Lebergewebe ($p > 0,05$) (Tabelle 3).

3. Nach achtstündigem Streß wiesen alle nicht mit Vitamin A behandelten Tiere akute Schleimhauterosionen im Drüsenmagen auf, mit einer Streuung von 1 - 13 pro Tier und einem Durchschnitt von $\bar{x} = 4,75$ pro Einzelmagen (Tabelle 4).

4. Nach Vorbehandlung über 48 Stunden mit 125000 I.E. und 500000 I.E. Vitamin A/kg Körpergewicht wiesen nur noch 68 % bzw. 63 % der Tiere streßbedingte Erosionen auf, wobei sich die Anzahl der Erosionen im Einzelmagen ebenfalls signifikant auf $\bar{x} = 1,37$ verringerte. (Tabelle 4).

5. Auch die Verabreichnung von Vitamin A zu Streßbeginn hatte einen protektiven Einfluß, der dosisabhängig mit $\bar{x} = 1,95$ Erosionen im Einzelmagen am deutlichsten bei den Tieren der mit 500000 I.E. Vitamin A/kg KG behandelten Gruppe sichtbar wurde (Tabelle 4).

6. Die Gabe von Vitamin A in geringerer Dosierung oder zwei Stunden nach Streßbeginn beeinflußte die Entstehung von akuten Schleimhauterosionen nicht mehr (Tabelle 4).

E DISKUSSION

1. Streßmodell: Hypoxiestreß

Zur experimentellen Erzeugung von akuten Magenschleimhauterosionen wurden von Untersuchern unterschiedliche Modelle verwandt:

a) Operative Methoden:	Pylorusligatur Gallengangsligatur Pankreasgangligatur
b) Pharmaka:	Histamin, Serotonin, Steroide, Gastrin, Reserpin, Salizylate, Phenylbutazon, Indometacin
c) Neurogen:	Stereotaktische Eingriffe am ZNS
d) Streß:	Immobilisation Verbrennung Hypoxie multiple Streßsituationen: Hunger, Kälte und Immobilisation.

Die unter d) aufgeführten Streßtechniken bewirken annähernd gleiche Ulkushäufigkeit und man nimmt an, daß die verschiedenen Methoden alle über ähnliche Mechanismen die Magenschleimhaut beeinflussen. Im vorliegenden Fall wurde der Hypoxiestreß zur Erzeugung von akuten Schleimhauterosionen gewählt. Mit relativ geringem technischen Aufwand ließ sich im Inkubator ein konstantes sauerstoffarmes Milieu aufrechterhalten.

Bei einer Konzentration von 15 Vol.% O_2 in der Einatmungsluft sinkt der arterielle Sauerstoffpartialdruck (P_{O2}) bei Ratten in 8 Stunden von ca. 98 mmHg auf Werte um 60 mmHg (126). Mit dieser Sauerstoffkonzentration gelang es, innerhalb von 8 Stunden in 100 % der Fälle Erosionen der Magenschleimhaut hervorzurufen.

Das Ergebnis steht im Widerspruch zu Beobachtungen von MULLANE et al. (86), die nach sieben-, vierzehn- und fünfzigstündiger Exposition von immobilisierten Ratten in einem hypoxischen Milieu von 10 Vol.% keinen Anstieg der Läsionshäufigkeit feststellen konnten. Zwar sank der arterielle P_{O2} von anfangs $\bar{x} = 86{,}9 \pm 8{,}4$ mmHg nach 7 Stunden auf $\bar{x} = 36{,}1 \pm 3{,}8$ mmHg; jedoch erst bei extrem niedrigem Sauerstoffangebot (7 Vol.%; nach

7 Stunden; P_{O_2}art. = 26,7 ± 3,4 mmHg) oder Hypoxie kombiniert mit Katecholaminen zur Verminderung der gastrischen Durchblutung zeigte sich eine signifikante Steigerung der Anzahl gastrischer Erosionen. MULLANE folgerte daraus, daß Hypoxie allein kein geeignetes Mittel zur Streßulkusprovokation sei.

Wichtig für die Exaktheit und Reproduzierbarkeit der Versuche waren eine gleichmäßge Wärme und Luftfeuchtigkeit, da sich bei zu niedriger Temperatur die Streßulkushäufigkeit erhöht und eine gleichbleibende Schweißabsonderung gewährleistet werden muß. ZUMTOBEL (126) wies darauf hin, daß dem Flüssigkeitsverlust durch Urin- und Schweißabsonderung eine Abnahme der Magensaftsekretion gegen Ende des mehrstündigen Stresses entspricht.

2. Versuchstiere: Ratten

In vielen ähnlich aufgebauten tierexperimentellen Untersuchungen haben sich Ratten als Versuchstiere bewährt.

Im vorliegenden Fall fiel die Wahl auf diese Spezies aus folgenden Gründen:

a) Der Drüsenteil des Magens bei Ratte und Mensch weist dasselbe vaskuläre Arrangement auf (5,6,53, 86, 109).

b) Ökonomische Gesichtspunkte;
Kleintiere sind in Züchtung und Haltung wirtschaftlicher.

c) Die Züchtung verwandter Individuen ist relativ einfach, d.h. ein Rattenpärchen erzeugt in kurzer Zeit viele Nachkommen (die erbbedingten Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchstieren werden so gering als möglich gehalten).

3. Hypnotikum: Urethan
Beeinflussung der Ulkusentstehung durch Urethan?

Urethan wurde in der Dosierung von 1 g/kg Körpergewicht intraperitoneal verabreicht. ZUMTOBEL (126) konnte experimentell nachweisen, daß das Medikament in dieser Dosierung keine ulzerogene Wirkung besitzt.

4. Ergebnisse

Die Untersuchung der Vitamin-A-Serumkonzentrationen sollte unter Idealbedingungen an jeweils demselben Tier nach verschieden langer Streßexposition vorgenommen werden, um individuell unterschiedliche Ausgangswerte auszuschließen.

Eine derartige Forderung ist jedoch praktisch nicht durchführbar, da für eine Serumanalyse aus technischen Gründen nahezu ein Viertel des gesamten, mittels Punktion zu gewinnenden Blutvolumens der Ratte benötigt wird. Außerdem wäre jede Blutentnahme mit anschließender Hypovolämie ein zusätzlicher Streßfaktor.

Man kann aber davon ausgehen, daß individuell verschiedene "Nullwerte" die Ergebnisse nicht wesentlich beeinflussen, da die Serumkonzentrationen an Vitamin A unter Streßbedingungen deutlich konvergieren, d.h. viel geringere Standardabweichungen aufweisen (siehe Tabelle 2). Als einzige Gruppe mit großer Streubreite fiel die Kontrollgruppe I ohne Streßexposition auf; demnach scheinen die individuellen Vitamin-A-Spiegelschwankungen ohne äußere Einflüsse größer zu sein als unter Streßeinwirkung.

Nach verschieden langer Streßdauer sinken die Vitamin-A-Werte im Serum gegenüber dem Kontrollmittelwert signifikant ab. Eine Proportionalität zwischen Streßdauer und Grad des Spiegelabfalls läßt sich aus den vorliegenden Ergebnissen nicht entnehmen.

Da eine Feed-Back-Regulierung des Serumspiegels durch das Leberdepot in Betracht gezogen werden mußte, wurde das Verhalten der Vitamin-A-Konzentration in der Leber unter Streßbedingungen geprüft. Eine Depotentleerung in die Peripherie innerhalb von 12 Stunden Streß konnte ausgeschlossen werden (siehe Tabelle 3). Die Ursache für dieses Verhalten ist nicht bekannt.

Das Auftreten von Streßerosionen zu 100 % nach mehrstündigem Streß ging mit einer stark erniedrigten

Vitamin-A-Serumkonzentration einher. Somit besteht zum Zeitpunkt der Schleimhautschädigung ein Mangel an Vitamin A.

WOLF und VARANDANI (124) hatten 1960, MORETTI und WOLF 1961 eine allgemein verminderte Glukoproteinsynthese unter Vitamin-A-Mangel in der intestinalen Schleimhaut gefunden, eine Beobachtung, die DE LUCA in dieser allgemeinen Form nicht bestätigen konnte (29). Er entdeckte durch radioaktive Markierung eine Verschiebung der unterschiedlichen Glukopeptidfraktionen zuungunsten derjenigen Fraktion, die ein wichtiger Bestandteil des Schleims ist. Gleichzeitig wurden jedoch andere Fraktionen, die nur für den intrazellulären Bedarf bereitstehen, vermehrt gebildet, so daß die Bilanz ausgeglichen erschien.

Die Rolle des Vitamin A als "Carrier" von spezifischen Mono- und Oligosacchariden bei der Glukoproteinsynthese gilt seit DE LUCA's Veröffentlichung als wahrscheinlich.

Unumstritten ist auch die Beobachtung, daß die Schleimproduktion bei Fehlen von Vitamin A eingeschränkt ist, weil eine Verhornung bzw. Degeneration (Lunge, Darm) der schleimsezernierenden Drüsenzellen einsetzt und die Differenzierung der Stammzellen des basalen Epithels in Drüsenzellen gehemmt wird (7, 29, 37, 123). MANVILLE (71) konnte nachweisen, daß die Anzahl dieser Zellen bei Vitamin-A-Mangel abnimmt.

Das Teilergebnis (hohe Streßulkusrate bei erniedrigtem Vitamin-A-Spiegel) unterstützt die in der Literatur mehrfach beschriebenen Beobachtungen, daß es bei Mangel an Vitamin A zu Erosionen als Ausdruck des Versagens der Schutzmechanismen der Magenschleimhaut kommt (7, 39, 84, 123).

Über die aggressiven Faktoren an der Magenschleimhaut existieren im Gegensatz zu den protektiven Mechanismen derzeit keine ausführlichen Arbeiten. Wasserstoffionen und Pepsine (direkt) und Gastrin (indirekt über H-Ionenausschüttung) werden allgemein als Aggressoren verstanden. Durch ihre proteolytische Aktivität verleihen H-Ionen und Pepsin dem Magensaft die Fähigkeit, Zellmaterial anzudauen.

Unter den protektiven (defensiven) Faktoren versteht man die Zellmauserung, die Magenschleimhautdurch-

blutung, den Rückkoppelungsmechanismus durch Hormonausschüttung (Gastrone) und vor allem die Schleimschicht der Mukosa. Ihre protektive Fähigkeit beruht vorwiegend auf ihren physikalischen (mechanischen) Eigenschaften (s. S. 11), während die Pufferkapazität nur gering ist (90, 91).

aggressiv	defensiv
H-Ionen	Schleim
Pepsine	Durchblutung
(Gastrin)	Zellmauserung
	(Gastrone)

Im Normalfall halten sich aggressive und defensive Mechanismen die Waage. Wird jedoch - wie zum Beispiel im Streß (Minderdurchblutung der Mukosa, Schleimveränderung, etc.) - das Gleichgewicht zugunsten der aggressiven Faktoren verschoben, wird die Entstehung von Erosionen oder Ulzera begünstigt (45, 46, 54).

Die Wirksamkeit einer Streßulkus-Prophylaxe mit Vitamin A wird unterschiedlich beurteilt. Die vorliegenden Ergebnisse reihen diese Arbeit unter die Befürworter CHERNOV (21), HUTCHER (56), MARTIN (73), MORITZ (85) und RÜPPELL (104) ein. Demgegenüber stehen die negativen Beurteilungen von RASCHE (101) und SCHELLERER (108).

Tierexperimente und klinische Studien zum Thema Vitamin A und Streßulkus-Prophylaxe

M. MARTIN et al (73) berichteten 1967 über einen protektiven Effekt des Vitamin A gegenüber experimentell erzeugten Streß-Ulzerationen. Im Tierversuch dienten verschiedene Versuchsanordnungen zur Erzeugung von Streßulzera in Ratten. R. RASCHE und W. BUTTERFIELD (101) exponierten Ratten einem achtstündigen Immobilisationsstreß. Die Mägen der mit zweimal 5000 I.E. Vitamin A vorbehandelten Tiere wiesen insgesamt weniger und kleinere Läsionen auf als die der nicht behandelten Tiere, jedoch das Ergebnis erwies sich als nicht signifikant gegenüber dem Vergleichswert der Kontrollgruppe.

Eine andere Streßform wählten E. MORITZ und Mitarbeiter (85). Sie induzierten bei Ratten einen Endotoxinschock mittels intraperitonealer Injektion von Salmonella-typhi-murium-Endotoxin. Bei den Tieren der mit einmal 100 000 I.E. Vitamin A behandelten Gruppe fanden sich signifikant weniger Ulzera im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe (1,4 : 4,8).

Das Experiment bestätigte MARTIN's Befunde über den Vitamin-A-Effekt im Sinne einer Dosisabhängigkeit der protektiven Wirkung gegen streßbedingte Ulzerationen in der Magenschleimhaut.

N. HUTCHER u.a. (56) konnten im Tierversuch (Ratten) eine signifikante Reduktion von steroid-induzierten Magenulzera unter Vitamin-A-Prophylaxe nachweisen.

Schließlich berichtete L. v. GERSTENBERGK auf dem 93. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1976 in München über Versuche an Ferkeln im hämorrhagischen Schock. In diesem Fall waren die mit Vitamin A vorbehandelten Tiere frei von Schleimhautläsionen.

Neben den teils widersprüchlichen Aussagen aus Tierexperimenten existieren Beobachtungen aus der Klinik.

M.CHERNOV et al (21) untersuchten bei einer Gruppe von Verbrennungspatienten den Vitamin-A-Spiegel und fanden einen steilen Abfall innerhalb von 24 - 72 Stunden nach dem Verbrennungstrauma. Wurde der Serumspiegel durch massive Substitution von Vitamin A wieder zur Norm angehoben, kam es seltener zum Auftreten von Blutungen aus streßbedingten Erosionen oder Ulzera als bei einem Kollektiv unbehandelter Vergleichspatienten:

Unbehandelt	: in 63 % der Fälle Blutung (14 von 22)
Mit Vit.A behandelt	: in 14 % der Fälle Blutung (2 von 14)

Ein ähnliches Ergebnis konnte auch mit hochwertiger oral zugeführter Eiweißnahrung erzielt werden.

Beim Menschen kommt Vitamin A plasmagebunden an ein spezifisches retinolbindendes Protein (RBP) vor. Es gilt als bewiesen, daß ein dieser Verbindung beigeordnetes Albuminfragment für einen optimalen Vitamin-A-Transport erforderlich ist. Bei einem erniedrigten Plasmaalbumin kommt es demnach zu einer Verminderung des Vitamin-A-Spiegels im Serum (47, 3).

Die Bedeutung einer eiweißreichen Sondennahrung für streßexponierte Patienten wird auch von H. KASPAR (58) hervorgehoben, der wie CHERNOV einen positiven Einfluß von Proteinzufuhr auf den im Streß abgesunkenen Vitamin-A-Spiegel beobachtete.

Angeregt durch die vorliegenden Veröffentlichungen behandelten V. RÜPPELL und Mitarbeiter (104) polytraumatisierte Patienten einer Intensivstation mit hohen Dosen von Vitamin A (4 x 100 000 I.E./die i.m.), wodurch die absolute Streßulkushäufigkeit von 24 % auf 11,1 % gesenkt werden konnte. Der durchschnittliche Blutkonservenverbrauch bei blutenden Ulkuspatienten ging von 12,6 auf 4,3 zurück.

Dagegen verzeichnete eine Arbeitsgruppe unter W. SCHELLERER keinen Erfolg einer Ulkusprophylaxe mit Vitamin A (108).

In der vorliegenden Arbeit wurde aufgeschlüsselt nach unterschiedlichem zeitlichen Abstand der Vitamin-A-Verabreichung vom Streßbeginn und jeweils verschieden hohen Dosen von Vitamin A.

Das günstigste Ergebnis in Bezug auf eine effektive Erosionsprophylaxe wurde mit der höchsten Dosis von 500 000 I.E. pro kg Körpergewicht erzielt, gegeben 48 Stunden vor Streßbeginn. Das deutet darauf

hin, daß eine Erhöhung des Vitamin-A-Serumspiegels nach parenteraler Substitution nur verzögert eintritt. Das würde den Untersuchungsergebnissen von SCHELLERER (108) und CHERNOV (21) am Menschen entsprechen: Durchschnittlich erst 2 Tage nach massiver Vitamin-A-Substitution konnten sie einen Anstieg des Blutspiegels beobachten.

Da der Abfall des Vitamin-A-Spiegels im Streß praktisch ohne Verzögerung erfolgt und schon nach 2 Stunden deutlich unter dem Ausgangswert liegt (siehe Tabelle 2), gewährleistet nur eine frühzeitige Gabe einer hohen Dosis von Vitamin A einen erhöhten Serumspiegel zu Streßbeginn. Der aber ist nötig, um im Streß einen Abfall unter das zum Schleimhautschutz erforderliche Mindestniveau zu verhindern.

Der Zeitabstand zum Streß ist jedoch nicht allein ausschlaggebend für die Wirkung; auch die Dosis spielt eine wichtige Rolle:
Nach einer Gabe von 62500 I.E. Vitamin A/kg KG, ebenfalls 2 Tage vor Streßbeginn gegeben, war kein protektiver Effekt zu erkennen. Mit 125000 I.E. dagegen wurde das Ergebnis der höchsten Dosierung beinahe erreicht.

Zu Streßbeginn verabreichtes Vitamin A blieb auch in der hohen Dosierung von 500 000 I.E./kg KG deutlich hinter der Wirkung der gleichen Dosis vor dem Streß zurück. Eine Verminderung der streßbedingten Läsionen zeichnete sich aber bei 125 000 und 500 000 I.E. noch ab (siehe Tabelle 4).

Vitamin A in der Dosierung von 62 500 I.E. erwies sich zu jedem Verabreichnungszeitpunkt als nicht ausreichend, um akute Erosionen zu verhüten (siehe auch MORITZ, 85).

Zwei Stunden nach Streßbeginn konnte eine Gabe von 125 000 I.E. Vitamin A keinen Erfolg verzeichnen. Aus der Verlaufskurve des Vitamin-A-Serumspiegels unter Streßbedingungen (siehe Tabelle 4) ist zu entnehmen, daß zu diesem Zeitpunkt die Vitaminkonzentration schon um ca. 50 % gegenüber dem Kontrollwert abgesunken ist, eine Anhebung der Konzentration also zu spät erfolgt, um noch vor Läsionen zu schützen. FRASER (41) spricht aufgrund eigener Untersuchungen dem Vitamin einen Therapieeffekt nach bereits eingetretener Schädigung der Magenschleimhaut ab.

Das Verhalten des Vitamin-A-Serumspiegels und der Vitamin-A-Konzentration im Lebergewebe unter Streßbedingungen wirft einige Fragen auf:

Wohin verschwindet das Vitamin aus dem Blut?

Weshalb erscheint der Vitamin-A-Gehalt der Leber unverändert?

Warum steigt die Serumvitamin-Konzentration nach anfänglich steilem Abfall (Abb. 12) wieder an?

Seit langem ist der Zusammenhang zwischen dem Vitamin-A-Spiegel im Serum und dem Vitamin-A-Depot in der Leber bekannt. Die Konzentration des freien Retinol im Blut wird beim Gesunden aus dem Vitamindepot konstant gehalten.

Hohe Vitamingaben bei normalem Serumspiegel beeinflussen diesen nur flüchtig, da überschüssiges Vitamin A schnell in das Depot abwandert.

Folge der Regulation durch das Depot ist, daß die Vitamin-A-Serumkonzentration erst nach monatelangem, manchmal erst jahrelangem Vitamin-A-Mangel absinkt, sofern keine Störungen des Fließgleichgewichtes vorliegen.

Solche Störungen, die ein akutes Absinken des Vitamin-A-Serumspiegels bewirken, werden beobachtet bei

Hyperthermie
Virusinfekten (auch afebrile)
Vergiftungen (vor allem mit Leberparenchymschädigung)
und akuten Infektionen.

EHRENGUT (37) beschrieb eine Abwanderung des Vitamins aus dem Blut ins Depot während einer akuten Vakzine-Infektion. In der Rekonvaleszenzzeit erhöhte sich der Serumspiegel durch Ausschüttung aus dem Vitaminspeicher. KÜBLER (63) beobachtete dieselben Umschichtungsphänomene, die sich durch hochdosierte Vitamingaben nicht beeinflussen ließen. KÜBLER vermutete eine verminderte Resorption der oral verabreichten Vitaminmenge aus dem Darm, da gleichzeitig die Lipoidresorption herabgesetzt war.

Da jede Erkrankung eine Art Streßsituation für den Patienten ist, liegt es nahe, den Streß in die oben aufgeführte Liste einzureihen; man kann wohl davon ausgehen, daß derselbe Mechanismus auch hier den Abfall der Vitamin-A-Konzentration im Blut bewirkt. Das hieße jedoch, daß im Streß das Lebergewebe einen höheren Vitamin-A-Gehalt aufweisen müßte als vor der Streßeinwirkung.

In den vorliegenden Untersuchungen gelang es nicht, einen signifikanten Unterschied der gespeicherten Vitaminmenge pro Gramm Lebergewebe vor und nach einer 12-stündigen Streßexposition nachzuweisen.

Vermutlich ist die ungleich viel größere Gesamtmenge des Depot-Vitamin-A die Ursache dafür, daß die im Vergleich dazu verschwindend geringe Menge, die aus dem Blut dazukommt, keine meßbare Veränderung bewirkt, d.h. eine geringfügige Erhöhung innerhalb der Streubreite liegen kann und deshalb nicht sichtbar wird.

Neben der Abwanderung ins Depot - deren Grund nicht bekannt ist - gibt es noch eine andere Erklärung für das Absinken der Vitamin-A-Serumkonzentration im Streß:

Es findet ein erhöhter Verbrauch in der Peripherie statt, der schneller abläuft als die Einstellung des Fließgleichgewichtes durch Vitaminliberation aus dem Depot möglich ist.

Wie dieser beschleunigte Verbrauch aussieht (Abbau oder Eliminierung?), darüber finden sich in der Literatur keine schlüssigen Vorstellungen.

Im gesunden Organismus wird das Vitamin A von der Niere nicht ausgeschieden. CHERNOV (21) fand im Urin von Verbrennungspatienten geringe Mengen von Vitamin A. Bei Nierenkrankheiten und Pneumonie kommt es zu größeren Vitamin-A-Verlusten über die Niere. CHERNOV führt den steilen Abfall im Serum der Verbrennungspatienten auf den diese Verletzung begleitenden Proteinverlust aus den Wundflächen zurück. Mit den Plasmaproteinen gehen auch Transportproteine für das Vitamin A (RBP) verloren, was eine verminderte Resorption und Mobilisation aus dem Depot zur Folge hat.

GOODMANN (47) und GOTTO (49) beschrieben eine Interaktion zwischen Präalbumin und RBP: Danach schützt das Präalbumin das RBP vor dessen glomerulärer Filtration und Ausscheidung durch die Niere. Damit könnte das Auftreten von Vitamin A im Urin der Ver-

brennungsverletzten erklärt werden.

In bestimmten Streßsituationen, wie im Endotoxinschock, hämorrhagischen Schock oder beim Verbrennungs-Trauma ist der Eiweißverlust offensichtlich.

Bei Versuchen mit anderen Streßformen wurden jedoch keine derartigen Messungen gemacht, so daß nicht feststeht, ob auch hier ein Proteinmangel für das Absinken der Vitamin-A-Konzentration im Blut verantwortlich gemacht werden kann. Im Fall des Hypoxiestreß-modells ist zumindest nicht wahrscheinlich, daß massive Vitaminverluste über die Niere stattfinden.

Die Arbeit der Wiener Gruppe um MORITZ (85) weist eine Perspektive auf in der Frage um das Verschwinden des Vitamin A aus dem Blut. In Versuchen an Ratten fanden die Untersucher nach Vitamin-A-Gabe und Streß (Endotoxin) einen stark erhöhten Vitamin-A-Gehalt in der Magenwand der Tiere (viermal höher als bei den Kontrolltieren). Zugleich wiesen die mit Vitamin A behandelten Ratten signifikant weniger Magenschleimhautläsionen nach der Streßexposition auf als die unbehandelten Tiere. Die Magenschleimhaut kann demnach als eine Art "Bedarfs-Depot" für Vitamin A angesehen werden. Findet also u.a. eine "Umschichtung" des Vitamin A im Streß statt?
MORITZ et al. kommen nicht zu diesem Schluß, da sich in ihrer Studie die Konzentrationen im Serum und in der Leber nicht wesentlich verändert hatten.

In der vorausgehenden Diskussion finden sich Ansatzpunkte für eine Erklärung des erstaunlichen Kurvenverlaufs der Vitamin-A-Serumkonzentration nach unterschiedlicher Streßdauer (Abb. 12):

Während der ersten Stunden der Streßexposition findet eine Anreicherung von Vitamin A in der Magenwand statt, dem Serum wird Vitamin A entzogen (steiler Abfall nach 2 Stunden Streß). Wie oben ausgeführt, stimmt diese Erklärung mit MORITZ' Befunden nicht ganz überein.
Die Leber reagiert mit Verzögerung auf die absinkende Vitaminkonzentration im Serum mit Ausschüttung von Depot-Vitamin-A (langsamer Anstieg der Serumwerte nach weiteren Stunden Streß). In Anbetracht der großen Menge gespeicherten Vitamins tritt die Auffüllung des Serumspiegels durch das Depot dort nicht als Depotentleerung in Erscheinung.

Angesichts dieser theoretischen Überlegungen und der erzielten experimentellen Ergebnisse muß man, um eine effektive Streßulkusprophylaxe zu erreichen, die Forderung aufstellen, Vitamin A etwa 2 Tage vor dem Eintreten der Streßsituation zu verabreichen. Im experimentellen Bereich ist diese Bedingung leicht zu erfüllen.

Für die Klinik gestaltet sich das als Problem, da nur in wenigen Fällen der Streß vorhersehbar ist (Operation z.B.). In der überwiegenden Mehrzahl setzt der Patient überraschend, z. B. durch Unfall, in eine Lage, die für ihn das Risiko eines Streßulkus birgt.

Es bleibt weiteren Untersuchungen in der Klinik vorbehalten, eine praktische Anwendungsmöglichkeit der hier erbrachten Ergebnisse zu erforschen.

F LITERATURVERZEICHNIS

(1) ALTAMIRANO, M.
Back diffusion of H^+ during gastric secretion.
Amer. J. Physiol. 218,1 (1970)

(2) AKTZ, C.P. and C.T. FITTS
Gastrointestinal ulcerations associated with central nervous system lesion and with burns.
Surg. Clin. N. Amer. 46, 309 (1966)

(3) ARROYAVE, G., D. WILSON and C. CONTRERAS
Alterations in serum concentrations of vitamin A associated with the hypoproteinemia of severe protein malnutrition.
J. Pediat. 62, 920 (1963)

(4) BARCLAY, A.E. and F.H. BENTLEY
The vascularisation of the human stomach: Preliminary role on shunting effect of trauma.
Gastroenterology 12, 177 (1949)

(5) BARLOW, T.E.
Arteriovenous anastomoses in the human stomach.
J. Anat. 85, 1 (1951)

(6) BARLOW, T.E., F.H. BENTLEY and D.N. WALDER
Arteries, veins and arteriovenous anastomoses in the human stomach.
Surg., Gynec. & Obstetr. 93, 657 (1951)

(7) BAUME, L., J.-C. FRANQUIN and W. KÖRNER
Some histological and histochemical observations in the oral epithelium of vitamin A deficient rats and rats receiving high doses of vitamin A.
Intern. J. Vit. Res. 40 (1970)

(8) BECK, J.T., H.W. FLETCHER, R.D.Mc KENNA and H. GRIFF

Effect of small and massive doses of prednisone on gastric secretory activity.
Gastroenterology 33, 740 (1960)

(9) BERTALANFFY, F.D.

Mitotic rates and renewal times of the digestive tract epithelia in the rat.
Acta Anat. 40, 130 (1960)

(10) BILLROTH, J.

Über Duodenalgeschwüre bei Septikämie
Wien. Med. Wschr. 17, 705 (1867)

(11) BISCHOFF, W.

Zur Entstehung des "neurogen" ausgelösten akuten Lungenödems und der akuten Magen-Darm-Blutungen.
Hefte Unfallheilkunde 82, 1 (1965)

(12) BONFILS, S., G. RICHIR, F. POTET, G. LIEFOOGH and A. LAMBLING

Experimental ulcer induced by immobilisation of the white rat. Anatomopathology of the gastric lesions and various visceral lesions.
Rev. F. Etudes Clin. Biol. 4, 888 (1959)

(13) BRODIE, D.A. and B.J. CHASE

The role of gastric acid in aspirin-induced gastric irritation in the rat.
Gastroenterology 53, 604 (1967)

(14) BRODIE, D.A. and H.M. HANSON

A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by restraint technique.
Gastroenterology 38, 353 (1960)

(15) BRODIE, D.A., R.W. MARSHALL and O.M. MORENO
Effect of restraint on gastric acidity in the rat.
Amer. J. Physiol. 202, 812 (1962)

(16) BRODIE, D.A., R.W. MARSHALL and O.M. MORENO
The effect of ulcerogenic drugs on gastric acidity in the rat with chronic fistula.
Gastroenterology 43, 675 (1962)

(17) BRYANT, L. and W. GRIFFIN
Vagotomy and pyloroplasty: An inadequate operation for stress ulcers?
Arch. Surg. 93, 161 (1966)

(18) CARBONE, J.V., D. LIEBOWITZ and P.H. FORSHAM
Suppression of prednisone-induced gastric hypersecretion by an anticholinergic drug.
Proc. Soc. Exper. biol. & Med., 94, 293 (1957)

(19) CHAIKOF, L., W.H. JANKE, P.C. PESAROS, J.L. PONKA and B.E. BRUSH
Effects of prednisone and corticotropin on gastric secretion.
Arch. Surg. 83, 32 (1961)

(20) CHAPMAN, M., J. WERTHER and H. JANOWITZ
Response of the normal and pathological human gastric mucosa to an instilled acid load.
Gastroenterology 55, 344 (1968)

(21) CHERNOV, M., H. HALE and M. WOOD
Prevention of stress ulcers.
Amer. J. Surg. 122, 674 (1971)

(22) COOKE, A.R.
Role of adrenocortical steroids in the regulation of gastric secretion
Gastroenterology 52, 272 (1967)

(23) CRAWFORD, F., J. HAMMON and W. SHINGLETON
The stress ulcer syndrome:
A clinical and pathological review.
Amer. J. Surg. 121, 644 (1971)

(24) CURLING, T.
On acute ulceration of the duodenum in cases of burns.
Med. Clin. Trans. London 25, 260 (1842)

(25) CUSHING, H.
Peptic ulcers and the interbrain.
Surg., Gynec. & Obstetr. 55, 1 (1932)

(26) DAVENPORT, H.W.
Is the apparent hyposecretion of acid by patients with gastric ulcer a consequence of a broken barrier to the diffusion of hydrogen ions into the gastric mucosa?
Gut Vol. 6, 531 (1965)

(27) DAVENPORT, H.W.
Salicylate damage to the gastric mucosal barrier.
New Engl. J. Med. 276, 1307 (1967)

(28) DAVENPORT, H.W.
Functional significance of gastric mucosal barrier to sodium.
Gastroenterology 47, 142 (1964)

(29) DE LUCA, L. and G. WOLF
Vitamin A and mucous secretion.
Intern. J. Vit. Res. 40, 284 (1970)

(30) DEMLING, L.
Der kranke Magen,
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1970)

(31) DE, N.

A fluorometric method for vitamin A assay.
Indian J. Med. Res. 43, 391 (1955)

(32) DESBAILLETS, L. and R. MENGUY

Inhibition of gastric mucous secretion by ACTH.
An experimental study.
Amer.J.Dig.Dis. 12, 582 (1967)

(33) DOIG, A. and J. SHAFAR

Gastric hemorrhage in acute intracranial vascular accidents.
Quart.J.Med. 25, 1 (1956)

(34) DOUGLASS, H. and H. LE VEEN

Stress ulcers: A clinical and experimental study showing the role of the mucosal susceptibility and hypersecretion.
Arch. Surg. 100, 178 (1970)

(35) DRAGSTEDT, L.R., H. RAGINS, L.R. DRAGSTEDT Jr. and S.O. EVANS

Stress and duodenal ulcer.
Ann. Surg. 144, 450 (1956)

(36) EDER, M. und H.J. CASTRUP

Die gastrointestinale Blutung aus der Sicht des Pathologen.
Chirurg 40, 97 (1969)

(37) EHRENGUT, W.

Hypervitaminose A und Infekt.
Experimentelle Studien am Modell der Vakzine-Infektion.
Vitam. u. Horm. 8, 501 (1961)

(38) FELDMANN, S., D. BIRNBAUM and A.J. BEHAR

Gastric secretion and acute gastroduodenal lesions following hypothalamic and preoptic stimulation.
J. Neurosurg. 18, 661 (1961)

(39) FELL, H.B.

The effect of excess vitamin A on cultures of embryonic chicken skin explanted at different stages of differentation.
Proc. Roy. Soc. Series B 146, 242 (1957)

(40) FITTS, C., R. CATHCART, C. ARTZ and S. SPICER

Acute gastrointestinal tract ulceration: Cushing ulcer, steroid ulcer, Curling ulcer and stress ulcer.
Amer. J. Surg. 37, 218 (1971)

(41) FRASER, P.H., R. DOLL, M.J.S. LANGMAN, J.J. MISIEWICZ and H.H. SHAWDON

Clinical trial of a new carbenoxolone analoque (BY 24) Zinc sulphate and vitamin A in the treatment of gastric ulcer.
Gut 13, 459 (1972)

(42) FRENCH, J.D., A.B. LONGMIRE, R.W. PORTER and H.J. MOVIUS
Extravagal influences on gastric hydrochlorid acid secretion induced by stress stimuli.
Surgery 34, 621 (1953)

(43) FUJITA, A. and M. AOYAMA

Fluorometic determination of vitamin A.
J. Biochem. 38, 271 (1951)

(44) GERARD, A.

Histochemical studies of the fundic mucosa of the stomach in dogs treated by ulcerogenic drugs.
C.R. Soc. Biol. 159, 1473 (1965)

(45) GLASS, G.B.J.

Current status of the "glandular mucoprotein" and "mucoproteose" functions of the gastric mucin.
Review of 15 years progress in this area.
Ann. New York Acad. Sc. 140, 805 (1967)

(46) GLASS, G.B.J., M. RICH and L. STEPHANSON

Comparative study of mucoproteins of human gastric juice and serum.
Gastroenterology 34, 598 (1958)

(47) GOODMANN, D.S.

Retinol transport in human plasma.
Amer.J.Clin.Nutr. 22, 911 (1969)

(48) GOODMAN, A. and M. OSBORNE

An experimental model and clinical definition of stress ulceration.
Surg., Gynec. & Obstetr. 134, Nr. 4 (1971)

(49) GOTTO, LUX and GOODMANN

Circular dichronic studies of human plasma retinol-binding-protein RBP and prealbumin.
Biochim. et Beophys. Acta 271, 429 (1972)

(50) GRAY, S.J., C. RAMSEY, R.W. REIFENSTEIN and J.A. BENSON

The significance of hormonal factors in the pathogenesis of peptic ulcer.
Gastroenterology 25, 156 (1953)

(51) GROSZ, C.R. and K.T. WU

Stress ulcers: A survey of the experience in a large general hospital.
Surg. 61, 853 (1967)

(52) HANSEN, L. and W. WARWICK

A fluorometric method for serum vitamin A.
Amer. J. Clin. Pathol. 50 Nr. 4, 525 (1968)

(53) HAASE, T. and T.J. MOSS

Microvascular changes of gastric mucosa in the development of stress ulcer in rats
Gastroenterology 65, 224 (1973)

(54) HOLLANDER, F.

The two-component mucous barrier.
Arch. Intern. Med. 93, 107 (1974)

(55) HOPPE, P. und J. TIEWS

Vitamin-A-Bestimmung von Lebergeweben
Unveröffentlichtes Skriptum, vom Institut für Ernährungsphysiologie und Tierphysiologie der Tierärztlichen Fakultät (Universität München), freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

(56) HUTCHER, N., S. SILVERBERG and H. LEE

The effect of vitamin A on the formation of steroid-induced gastric ulcers.
Surg. Forum 22, 322 (1971)

(57) KAHAN, J.

A method for the fluorometric determination of vitamin A.
Scand. J. Clin. and Lab.Invest. 18, 679 (1966)

(58) KASPAR, H., M. BRODERSEN und R. SCHEDEL

Der Einfluß von Streßsituationen auf die Konzentration an Vitamin A und Retinol-bindendem-Protein im Serum.
Zeitschr.f.Gastroenterologie:
Acta Hepatogastroenterol. 22 (6), 403 (1975)

(59) KELLER, A.D.

Ulceration in the digestive tract of the dog following intracranial procedures. Arch. Pathol. 21, 127 (1936)

(60) KELLER, A.D., W.K. HARE and M.C. D'AMOUR

Ulceration in the digestive tract following experimental lesions in the brain stem. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 30, 772 (1933)

(61) KIRKSEY, C. TH., J.A. MONCRIEF, B.A. PRUITT and J.A. O'NEILL

Gastrointestinal complications in burns. Amer. J. Surg. 116, 627 (1968)

(62) KRICKE, E.W.

Die akuten Erosionen und Ulzerationen des Magens als postoperative und posttraumatische Komplikationen. Langenbecks Arch. Klin.Chir. 304, 685 (1963)

(63) KÜBLER, W.

Regulationsphänomene der Vitamin-A- und Carotinoidblutspiegel des Menschen. La Roche: Vitamine (1970)

(64) KÜBLER, W. und H. LORENZ

Vitamin-A-Ester, freies Vitamin A und Carotinoide im Blutserum gesunder Erwachsener. Intern. J. f. Vit. Res. 33, 411 (1963)

(65) LEONARD, A., D. LONG, L. FRENCH, E. PETER and O. WANGENSTEIN

Pendular pattern in gastric secretion and blood flow following hypothalamic stimulation - origin of stress ulcer? Surg. 56, 109 (1964)

(66) LORENZ, W. und G. FEIFEL

Neue Gesichtspunkte zur Pathogenese des Streß- und Steroidulkus.
Dtsch.Med. Wschr. 95, 1848 (1970)

(67) LUCAS, C., J. RIDDLE and B. ROSENBERG

Natural history and surgical dilemma of "stress" gastric bleeding.
Arch. Surg. 102, 266 (1971)

(68) LUCAS, C., C. SUGAWA, W. FRIEND, J. RIDDLE and A. WALT

Therapeutic implications of the gastric defense mechanism in stress patients.
Amer. J. Surg. 123, 25 (1972)

(69) LUCAS, C., C. SUGAWA and A. WALT

Prospective analysis of the factors influencing the development of stress ulceration.
Surg. Forum 21, 308 (1970)

(70) LUDWIG, W.M. and M. LIPKIN

Biochemical and cytological alterations in gastric mucosa of guinea pigs under restraint stress.
Gastroenterology 56, 895 (1969)

(71) MANVILLE, I.A.

The interrelationship of vitamin A and glucuronic acid in mucine metabolism.
Sience 85, 44 (1937)

(72) MARTIN, J. and J.G. SCHNEDORF

The absence of changes in the gastric activity and of gastrointestinal ulcerations following hypothalamic lesions in the monkey and cat.
J. Physiol. 122, 81 (1938)

(73) MARTIN, M., R. LAMBERT et C. ANDRE

Effet protecteur de la vitamine A sur l'ulcère de contrainte du rat.
C.R.Soc.Biol. 161, 2527 (1967)

(74) MC GEE, L.S., Jr., J. BLACKBURN, E.M. LANCE and H.W. SCOTT, Jr.

The secretory response of the denerved gastric pouch to prolonged massive cortisone administration.
S. Forum 9, 440 (1958)

(75) MENGUY, R.

Effects of restraint stress on gastric secretion in the rat.
Amer. J. Dig. Dis. 5, 911 (1960)

(76) MENGUY, R. and L. DESBAILLETS

The gastric mucus barrier: Influence of protein-bound carbohydrates in mucus on the rate of proteolysis of gastric mucus.
Ann. Surg. 168, 475 (1968)

(77) MENUY, R. and L. DESBAILLETS

Influence of phenylbutazone on gastric secretion of mucus.
Proc.Soc.Exp.Biol. & Med. 125, 1108 (1967)

(78) MENGUY, R. and L. DESBAILLETS

Role of inhibition of gastric mucous secretion in the phenomenon of gastric mucosal injury by indomethacin.
Amer.J.Dig.Dis. 12, 862 (1965)

(79) MENGUY, R. and Y.F. MASTERS

Effect of cortisone on mucoprotein secretion by gastric antrum of dogs: Pathogenesis of steroid ulcer.
Surg. 54, 19 (1963)

(80) MENGUY, R. and Y.F. MASTERS

Effects of aspirin on gastric mucous secretion.
Surg., Gynec. & Obstetr. 120, 92 (1965)

(81) MESSMER, K.

Intestinale Faktoren im Schock: Intestinaler Kreislauf.
Langenbecks Arch. Klin.Chir. 319, 890 (1967)

(82) MOHANRAM, M. and V. REDDY

Incorporation of ^{35}S-Sulfate into acid mucopolysaccharides of colon in vitamin A deficient children.
Intern.J.Vit.Nutr.Res. 43 (1973)

(83) MONCRIEF, J.A., W.E. SWITZER and C. TEPLITZ

Curling's ulcer.
J. Trauma 4, 481 (1964)

(84) MORETTI, A. and G. WOLF

Vitamin a and mucopolysaccharide biosynthesis in colon homogenates.
Biochem. et Biophys. Acta 53, 263 (1961)

(85) MORITZ, E., H. ZACHERL, K. ONDERSCHEKA und A. HELSBERG

Vitamin A und Streßulkus-Prophylaxe.
Bruns, Beitr. Klin. Chir. 221/3, 208 (1974)

(86) MULLANE, J.F., J.C. SMITH and R.G. WILFONG

Hypoxia and stress ulcer formation in the rat.
Surgery 74, 326 (1973)

(87) NORTON, L., E. FUCHS and B. EISEMAN

Gastric secretory response to pressure on vagal nuclei.
Amer.J.Surg. 123, 13 (1972)

(88) NORTON, L., J. GREEP and B. EISEMAN

Gastric secretory response to head injury.
Arch. Surg. 101, 200 (1970)

(89) NYLANDER, G. and S. OLEPUD

The vascular pattern of the gastric mucosa of the rat following vagotomy.
Surg., Gynec. & Obstetr. 112, 475 (1961)

(90) O'NEILL, J.A., Jr.

The influence of thermal burns on gastric secretion.
Surgery 67, 267 (1970)

(91) O'NEILL, J.A., W. BOOTH, W.DE WEESE, C.M. JOHNSON, D.K. KLINE and F.C. NANCE

Endocrine and gastric secretory changes induced by increased intracranial pressure.
Amer. J. Surg. 123, 19 (1972)

(92) OVERHOLT, B. and H. POLLARD

Acid diffusion into the gastric mucosa.
Gastroenterology 54, 182 (1968)

(93) PETERS, R.M., A. NATHAN and M.D. WOMACK

Hemodynamics of gastric secretion.
Ann. Surg. 148, 537 (1958)

(94) PITT, G.

Recent advances in the physiology of vitamin A.
Originalia Januar 26 (1965)

(95) PLAIMOS, T. and A.J. PHILIPPU

The effect of prednisone (Meticorten) on gastric secretion and uropepsin excretion in the dog.
Gastroenterology 35 , 183 (1958)

(96) PLAINOS, T., G.K. NIKITOPULU and P.K.VUKYDIS

The effect of triamcinolone and dexamethasone on gastric secretion and the excretion of uropepsin tested in dogs.
Gastroenterology 43, 448 (1962)

(97) PORTER, R.W., H.J. MOVIUS and J.D. FRENCH

Hypothalamic influence on hydrochloric acid secretion of the stomach.
Surgery 33, 875 (1953)

(98) PRUITT, B.A.,Jr., F.D. FOLEY and J.A. MONCRIEF

Curling's ulcer: A clinical-pathological study of 323 cases.
Ann. Surg. 172, 523 (1970)

(99) RÄSÄNEN, T.

Mucosal mast cells of rat stomach; influence of ACTH, cortisone and growth hormone.
Gastroenterology 38, 70 (1960)

(100) RÄSÄNEN, T.

The role of adrenals on the mucosal mast cells of the gastrointestinal wall of rat.
Acta Physiol. Scand. 52, 162 (1961)

(101) RASCHE, R. and W. BUTTERFIELD

Vitamin A pretreatment of stress ulcers in rats.
Arch. Surg. 106/3 (1973)

(102) ROBERT, A., B. RAYMOND and J.E. NEZAMIS

Gastric mucus content during development of ulcers in fasting rats.
Gastroenterology 45, 740 (1963)

(103) ROKITANSKY, C.

A manual of pathological anatomy.
Philadelphia, Blanchard and Lea, Vol. 2, 40 (1855)

(104) RÜPPELL, V., B. HOMANN, G. WINTER und E. WEIS

Prophylaxe des Streßulkus mit hohen Dosen von Vitamin A.
Vortrag, gehalten auf der 50. Jahrestagung der Bayer. Chirurgenvereinigung in München 1973

(105) SANDRITTER, W. und C. THOMAS

Lehrbuch der Makropathologie
Schattauer Verlag Stuttgart 1975, S. 117

(106) SCHAYER, R.W.

Studies on histamine-metabolizing enzymes in intact animals.
J.Biol.Chem. 203, 787 (1953)

(107) SCHAYER, R.W.

Formation and binding of histamine by rat tissue in vitro.
Amer.J.Physiol. 187, 63 (1956)

(108) SCHELLERER, W. , W. WAGNER und M. KLINGER

Vitamin A und Streßulkus.
Münchn.Med.Wschr. 117 Nr. 42, 1701 (1975)

(109) SCHNITZLEIN, H.N.

Regulation of blood flow through the stomach of the rat.
Anat.Rec. 127, 735 (1957)

(110) SELYE, H.

The alarm reaction and the disease of adaption.
Ann. Intern. Med. 29, 403 (1948)

(111) SKILLMAN, J., L. BUSHNELL, H. GOLDMAN and W. SILEN

Respiratory failure, hypotension, sepsis and jaundice: A clinical sydrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach.
Amer.J.Surg. 117, 523 (1969)

(112) STEIGMANN, F. A. MEYER and H. POPPER

Hypervitaminemia A in recovery stage of various diseases.
Ann. Intern. Med. 22, 832 (1945)

(113) STEVENS, C.E. and C.P. LEBLOND

Renewal of the mucous cells in the gastric mucosa of the rat.
Anat.Rec. 115, 231 (1953)

(114) STREMPLE, J., H. MORI, R. LEV and G. GLASS

The stress ulcer syndrome.
Current Problems in Surgery, April 1973

(115) SWAN, J.

Case of severe burn.
Edinburgh Med. Surg. J. 19, 344 (1823)

(116) TEIR, H.

Mitotic rate and cell differentation in the diseased human gastric mucosa.
Gastroenterology 44, 536 (1963)

(117) TEIR, H. and T. RÄSÄNEN

A study of mitotic rate in renewal zones of non-diseased portions of gastric mucosa in cases of peptic ulcer and gastric cancer with observations on differentation and so-called "intestinalisation" of gastric mucosa.
J.Nat.Cancer Inst. 27, 949 (1961)

(118) TELFORD, J.M. and G.B. WEST

Some effects of corticosteroids on the metabolism of histamine and 5-hydroxy-tryptamine in the rat.
Brit. J. Pharmacol. 16, 360 (1961)

(119) TIEWS, J. und C. ZENTZ

Die Mikrobestimmung von Vitamin A im Blutserum und Leberpunktaten mit $FeCl_3$ in Acetylchlorid.
Intern. J.Vit.Res. 3 (1967)

(120) TRAUT, E.F.

Gastric ulcer during steroid therapy in a patient with persistent achlorhydria: Effects of antirheumatic therapy.
Ann.Intern.Med. 49, 1410 (1958)

(121) VILLARREAL, R., W.F. GANONG and S.J. GRAY

Effect of adrenocorticotropic hormone upon the gastric secretion of hydrochloric acid, pepsin and electrolytes in the dog.
J.Physiol. 183, 485 (1955)

(122) WIEDERANDERS, R.E., K.L. CLASSEN and W.G. GOBBEL, Jr.

The effect of cortisone and diet on the acid secretion of the Heidenhain pouch.
Surg. Forum 9, 434 (1958)

(123) WOLBACH, S.B. and P.R. HOWE

Tissue changes in vitamin A deficiencies.
J. Exp. Med. 47, 753 (1925)

(124) WOLF, G. and P. VARANDANI

Studies on the function of vitamin A in mucopolysaccharide.
Biochem. et Biophys. Acta 43, 501 (1960)

(125) ZUKOSKI, C.F., H.M. LEE and D.M. HUME

Effect of hypothalamic stimulation on gastric secretion and adrenal function in the dog.
Surg. Forum 12, 282 (1961)

(126) ZUMTOBEL, V.

Auswirkungen des akuten, generalisierten Sauerstoffmangels auf die Magenschleimhaut
Habilitationsschrift München 1974

Herrn Professor Dr. G. Heberer bin ich für die Möglichkeit, an der Chirurgischen Universitätsklinik München arbeiten zu können, zu Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr. F.W. Schildberg sowie Herrn Professor V. Zumtobel danke ich für die Überlassung des Themas.

Für die Unterstützung bei dem experimentellen Teil der Arbeit und die wertvollen Anregungen bei der Ausarbeitung bin ich Herrn Dr. D. Inthorn sehr dankbar.

Mein besonderer Dank gilt Frau O. Kreuzberg vom Institut für Tierphysiologie an der Tierärztlichen Fakultät der Universität München für ihre persönliche Mitarbeit bei der Serumanalyse.

Ferner danke ich Frau G. Reimold für die freundliche Unterstützung bei der Literaturauswahl.

LEBENSLAUF

Gertrud Elisabeth Magdalena BAUER, geb. ERMANN
geb. am 22.1.1950 in Landsberg/Lech
als 4. Kind des Pfarrers
Karl Ermann und seiner Ehefrau
Emma Ermann, geb. Schmid.

1951	Umzug nach Leipheim/Donau
1956 - 1960	Vier Klassen Volksschule in Leipheim
1960 - 1965	Gymnasium Günzburg
1965	Umzug nach München-Pasing
1965 - 1969	Karlsgymnasium Pasing
1969	Reifeprüfung
1969 - 1970	Aufenthalt in Kanada
1970	Im Sommersemester Zulassung zum Medizinstudium an der Ludwig-Maximilian-Universität in München
1971	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
1973	Ärztliche Vorprüfung
1976	Im Juni: Ärztliche Prüfung
	Im Juli: Heirat mit Winfried Bauer, Med. Ass.
1976 - 1978	Medizinal-Assistentin 1) I. Med. Abt. im Städt. Krankenhaus München-Schwabing 2) Chirurg. Privatklinik Dr. Zimmermann 3) I. Med. Abt. im Klinikum Großhadern der Universität München
1978	Umzug nach Ebersberg, dort wohnhaft bis heute